

NEW INTRANUCLEAR RECEPTOR PROTEIN, GENE AND ITS USE

Patent Number: JP11127872

Publication date: 1999-05-18

Inventor(s): YAMAMOTO JUN; SAITO YUTAKA; NAITO TAKAYUKI

Applicant(s): JAPAN TOBACCO INC

Requested Patent: ☐ JP11127872Application
Number: JP19980224172 19980807

Priority Number(s):

IPC Classification: C12N15/09 ; C07K14/72 ; C07K16/28 ; C12N1/21 ; C12P21/02 ; C12Q1/68 ;
G01N33/53 ; G01N33/566

EC Classification:

Equivalents:

Abstract

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide the subject new intranuclear receptor protein having a specific amino acid sequence, capable of being bound to lipophilic hormone to express various physiological activities, and useful as a material leading to the development of medicines and the diagnoses and treatments of diseases, and the like.

SOLUTION: This new intranuclear receptor protein contains an amino acid sequence of formula I, II or III or the substantially same amino acid sequence, can be bound to lipophilic hormones passing through cell membranes to express various physiological activities, and is useful as a material leading to the developments of medicines and the diagnoses and treatments of diseases. The intranuclear receptor protein is obtained by screening a human adult liver cDNA library with the zinc finger of a balloonfish intranuclear receptor cDNA as a probe, inserting a gene encoding a human intranuclear receptor obtained from a positive clone into a vector, transducing the obtained recombined vector into a host cell and subsequently culturing the transformant.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-127872

(43) 公開日 平成11年(1999) 5月18日

(51) Int.Cl.⁶

識別記号

F I

C 1 2 N 15/09

Z N A

C 1 2 N 15/00

Z N A A

C 0 7 K 14/72

C 0 7 K 14/72

16/28

16/28

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 1/21

C 1 2 P 21/02

C 1 2 P 21/02

C

審査請求 未請求 請求項の数27 O L (全 38 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-224172

(22) 出願日 平成10年(1998) 8月7日

(31) 優先権主張番号 特願平9-230335

(32) 優先日 平9(1997) 8月11日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000004569

日本たばこ産業株式会社

東京都港区虎ノ門二丁目2番1号

(72) 発明者 山本 純

神奈川県横浜市金沢区福浦1丁目13-2

日本たばこ産業株式会社医薬探索研究所内

(72) 発明者 斎藤 豊

神奈川県横浜市金沢区福浦1丁目13-2

日本たばこ産業株式会社医薬探索研究所内

(72) 発明者 内藤 隆之

神奈川県横浜市金沢区福浦1丁目13-2

日本たばこ産業株式会社医薬探索研究所内

(74) 代理人 弁理士 大東 輝雄

(54) 【発明の名称】 新規核内レセプター蛋白質、遺伝子及びその用途

(57) 【要約】

【課題】 本発明は、ヒト核内レセプター蛋白質、該蛋白質をコードする新規な遺伝子を提供する。

【解決手段】 本発明によって、ヒト核内レセプター蛋白質、該蛋白質をコードする遺伝子、該遺伝子を含有するベクター並びに形質転換体、該蛋白質のアゴニスト並びにアンタゴニストのスクリーニング方法、該遺伝子よりデザインされるプローブ、プライマー、アンチセンス遺伝子並びにヒト核内レセプター蛋白に対する抗体が提供された。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 配列番号1、配列番号4または配列番号5で表されるアミノ酸配列、または実質的に同一のアミノ酸配列を含むことを特徴とする核内レセプター蛋白質。

【請求項2】 配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4または配列番号5で表されるアミノ酸配列、または実質的に同一のアミノ酸配列を有する核内レセプター蛋白質。

【請求項3】 請求項1または請求項2記載の核内レセプター蛋白質をコードする塩基配列。

【請求項4】 請求項3の塩基配列が配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9または配列番号10である塩基配列。

【請求項5】 請求項3の塩基配列が配列番号14または配列番号15で表される塩基配列。

【請求項6】 請求項1または請求項2で表される核内レセプター蛋白質の部分領域を含むことを特徴とするポリペプチド。

【請求項7】 請求項6の部分領域がリガンド結合領域、DNA結合領域、ハイパーバリアブル領域から選ばれる領域であるポリペプチド。

【請求項8】 請求項6のポリペプチドをコードする塩基配列。

【請求項9】 請求項8の塩基配列がリガンド結合領域、DNA結合領域、ハイパーバリアブル領域から選ばれる領域をコードする塩基配列。

【請求項10】 配列番号14または配列番号15で表される塩基配列の部分配列。

【請求項11】 請求項10の部分塩基配列がアンチセンスである塩基配列。

【請求項12】 核内レセプター蛋白質に作用する物質のスクリーニング法であって、請求項1または請求項2記載の核内レセプター蛋白質もしくは請求項6記載のポリペプチドに試験試料を接触させ、該核内レセプター蛋白質または該ポリペプチドの変化を測定することを特徴とする核内レセプター蛋白質に作用する物質のスクリーニング法。

【請求項13】 核内レセプター蛋白質に作用する物質のスクリーニング法であって、請求項1または請求項2記載の核内レセプター蛋白質もしくは請求項6記載のポリペプチドを発現する細胞に試験試料を接触させ、該核内レセプター蛋白質または該ポリペプチドにより発現調節を受ける他の蛋白質の発現状態を測定し、発現の強弱から該試験試料の核内レセプターに対する作用の存否を求めることを特徴とする核内レセプター蛋白質に作用する物質のスクリーニング法。

【請求項14】 核内レセプター蛋白質に作用する物質に対する拮抗物質のスクリーニング方法であって、

(1) 請求項1または請求項2記載の核内レセプター蛋白質

もしくは請求項6記載のポリペプチドを発現する細胞にリガンドを接触させ、該核内レセプター蛋白質により発現調節を受ける他の蛋白質の発現状態を測定する工程、及び(2) 請求項1または請求項2記載の核内レセプター蛋白質もしくは請求項6記載のポリペプチドを発現する細胞にリガンド及び試験試料を共に接触させ、該蛋白質またはポリペプチドにより発現調節を受ける他の蛋白質の発現状態を測定する工程、を含み、前記工程1及び工程2で各々求めた該他の蛋白質の発現状態との差異から試験試料の拮抗作用を求めることを特徴とする核内レセプター蛋白質に作用する物質に対する拮抗物質のスクリーニング方法。

【請求項15】 請求項12または請求項13記載の方法により選択された核内レセプター蛋白質作用物質。

【請求項16】 請求項14に記載の方法により選択された核内レセプター蛋白質に作用する物質に対する拮抗物質。

【請求項17】 請求項1または請求項2記載の蛋白質に反応性を有する抗体または抗体の一部。

【請求項18】 請求項1、請求項2記載の核内レセプター蛋白質をコードする塩基配列または請求項5記載の塩基配列もしくはそれらに相補的な塩基配列中の少なくとも15個の連続する塩基配列からなるプローブ。

【請求項19】 請求項18記載のプローブとハイブリダイズする核内レセプターをコードする遺伝子。

【請求項20】 請求項19記載の遺伝子によりコードされる核内レセプター蛋白質。

【請求項21】 請求項1または請求項2記載の核内レセプター蛋白質をコードする塩基配列または請求項5記載の塩基配列もしくはそれらに相補的な塩基配列よりデザインされるプライマー。

【請求項22】 請求項21記載のプライマーを用いてPCR法によりクローニングされた核内レセプターをコードする遺伝子。

【請求項23】 請求項22記載の遺伝子によりコードされる核内レセプター蛋白質。

【請求項24】 請求項3または請求項5記載の核酸を含有する組換えベクター。

【請求項25】 請求項3または請求項5記載の核酸を含有する形質転換体。

【請求項26】 請求項8または請求項10記載の核酸を含有する組換えベクター。

【請求項27】 請求項8または請求項10記載の核酸を含有する形質転換体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、ヒト由来の核内レセプター蛋白質（以下単に核内レセプターということもある）、該核内レセプター蛋白質をコードする遺伝子、該遺伝子を含有するベクター並びに形質転換体、該核内

レセプター蛋白質に作用する物質（アゴニスト及びアンタゴニスト（拮抗物質））のスクリーニング方法、該核内レセプター蛋白質をコードする遺伝子に由来するプローブ及びプライマーとしての利用、該核内レセプターのアンチセンス遺伝子並びに該核内レセプター蛋白質に対する抗体に関する。

【0002】

【従来の技術】生体内では多様な生理活性を発現する物質が生産されており、これら生理活性物質の一つとしてホルモンがある。ホルモンは、ペプチドホルモンに代表される水溶性ホルモンとステロイドホルモンや、甲状腺ホルモン、そしてビタミンAやビタミンDに代表される脂溶性のものに分類できる。これらのホルモンは生体内のある細胞内で生産され、血液中に分泌されて標的細胞へ移動する。標的細胞においてホルモンは、それぞれ特異的なレセプターと結合して生理作用を発現する。水溶性ホルモンは、細胞膜表面に存在するレセプター（膜レセプター）に結合し、脂溶性ホルモンは細胞膜を通過して一般に核に存在する細胞内レセプターと結合する。

【0003】核内レセプターは2つのジンクフィンガーから構成されるDNA結合領域と、そのC末端に位置するアルファヘリックスに富んだ脂溶性ホルモン等との結合領域（リガンド結合領域）によって特徴づけられている（Cell, Vol83, 835-839 (1995)）。また、DNA結合領域の5'末端からN末端側に位置する領域はハイパーバリアブル領域と呼ばれ、リガンドに非依存的な転写促進機能を有すると考えられている（Science, vol. 240, 889-895 (1988)、J. Biol. Chem., vol. 272, 539-550 (1997)）。核内レセプターには、脂溶性ホルモン等のリガンドがリガンド結合領域に結合することにより、活性化されるものが多い。リガンドが結合することにより活性化される核内レセプターには、リガンドの結合の有無に関わらず、そのDNA結合領域が標的とするDNAに結合しているものと、リガンドが結合することにより標的とするDNAに結合するものがある。何れの場合も、リガンドが結合することにより核内レセプターは活性化され、標的DNAの転写を制御する。核内レセプターが標的遺伝子に結合する形態は、核内レセプターの種類によって異なり、ホモダイマーを形成して結合する場合、ヘテロダイマーを形成して結合する場合、並びにモノマーで結合する場合がある。これまでに脊椎動物には核内レセプターが50種近く存在することが明らかにされているが、ステロイドをリガンドとする核内レセプターは、ホモダイマーを形成すると考えられている（Cell, vol. 83, 835-839, 1995）。一方、ヒトビタミンDレセプターやhMB67はレチノイドXレセプターとヘテロダイマーを形成する。なお、これらの核内レセプターの多くは、リガンド、標的遺伝子がまだ特定されていず、これまでに、例えば、

エストロンゲン依存的乳がん細胞から単離されたPS2遺伝子やストレシミン3遺伝子がエストロンゲンの標的遺伝子であると考えられている。

【0004】近年、核内レセプターにより発現調節を受ける他の遺伝子（蛋白）を同定することは、各々の細胞や臓器の機能を解明することのみならず、疾患の原因を遺伝子の転写調節というレベルで解明することが可能であることから、新規な核内レセプターの探索及びその機能解析に関する研究が脚光を浴びている。

【0005】一方、核内レセプターの機能をレセプターのアンタゴニストあるいはアゴニストにより制御することで、種々疾患の治療薬を開発しようとする動きも活発化してきている。例えば、レポータージーンアッセイ等を用いたハイスループットスクリーニングにより、核内レセプターのアゴニストあるいはアンタゴニストを新たな医薬品として開発することに注目がなされてきている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、医薬品の開発に有用なヒト由来の新規な核内レセプターおよび該核内レセプター蛋白質をコードする遺伝子を提供することにある。また、ヒト由来の新規な核内レセプターに作用する物質（アゴニスト、アンタゴニスト）のスクリーニング方法、スクリーニングに使用する該核内遺伝子を含むベクター並びに形質転換体を提供することにある。さらにヒト由来の核内レセプターのクローニングや診断、治療に有用な遺伝子、アンチセンス遺伝子または、抗体を提供することも目的とする。

【0007】

【課題を解決するための手段】近年、種々の核内レセプターがその構造の一部にアミノ酸配列の類似性を示すことを利用して、新規レセプターをクローニングする方法が行われるようになった。しかし、核内レセプターは発現が極めて少ない場合が多く、ヒトcDNAライブラリーから新規核内レセプターをコードするDNAを単離することは一般に困難であった。

【0008】本発明者らは、新規な核内レセプター遺伝子を単離するため、鋭意研究を重ねた。その結果、まずフグのゲノムから新規核内レセプターをクローニングし、次いでフグの核内レセプターに特徴的な構造であるジンクフィンガー領域を構成する塩基配列をもとにDNAプローブを合成し、該プローブを用いてヒト肝臓のcDNAライブラリーをスクリーニングすることにより、ヒト核内レセプターをコードする複数の新規なcDNA（hANO23およびhANO16（胎児型、成体型））の単離に成功した。

【0009】塩基配列及びアミノ酸配列の解析から、単離されたcDNAは、既知の核内レセプターに特徴的な構造であるジンクフィンガー構造（Cell, Vol83, 835-839 (1995)、Trends in Biochemical Sciences, Vol16,

291-296 (1991)) を有し、既知の核内レセプターと相同性を有することから核内レセプターであると推定された。

【0010】たとえば、単離されたhANO23と命名した核内レセプターは、配列番号3に示すアミノ酸配列の80位から146位の領域にジンクフィンガー構造を有することからこの領域がDNA結合領域であると推定された。この推定DNA結合領域は、ヒトビタミンDレセプターのDNA結合領域と67.2%のアミノ酸配列相同性を有していた。また、hANO23は肝臓と小腸において発現が強く認められ、またステロイド結合性を有していた。これらのことから、核内レセプターhANO23は、ステロイドをリガンドの1つとする核内レセプターであり、肝機能の制御に関与している可能性や、肝臓や小腸で発現していることからコレステロール代謝を中心とする脂質代謝の制御に関与している可能性が示唆される。hANO16 (胎児型) 及びhANO16 (成体型) のDNA結合領域は共にラット α -フェトプロテイン転写因子のDNA結合領域と93.9%のアミノ酸配列相同性を有することが認められた。ラット α -フェトプロテインは、肝臓の発生やガン化に関与するとされている。したがって、hANO16は、例えば細胞のガン化及び、または肝機能の制御に関与している可能性が示唆される。

【0011】従って、本発明の核内レセプターをコードする遺伝子、蛋白質若しくはそれらの部分領域は、該核内レセプターの機能が直接的あるいは間接的に関与する病的症状の解明や疾患の予防並びに治療のための医薬品開発に極めて有用である。

【0012】すなわち、本発明は、下記の核酸、遺伝子、蛋白質、組換えベクター、形質転換体、抗体、スクリーニング方法、プローブ、プライマー、アンチセンス遺伝子等を初めて提供するものであり、詳しくは下記(1)乃至(27)に示すとおりである。

【0013】(1) 配列番号1、配列番号4または配列番号5で表されるアミノ酸配列、または実質的に同一のアミノ酸配列を含むことを特徴とする核内レセプター蛋白質。

(2) 配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4または配列番号5で表されるアミノ酸配列、または実質的に同一のアミノ酸配列を有する核内レセプター蛋白質。

(3) 前記(1)または(2)記載の核内レセプター蛋白質をコードする塩基配列。

(4) 前記(3)の塩基配列が配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9または配列番号10である塩基配列。

(5) 前記(3)の塩基配列が配列番号14または配列番号15で表される塩基配列。

(6) 前記(1)または(2)で表される核内レセプ

ター蛋白質の部分領域を含むことを特徴とするポリペプチド。

(7) 前記(6)の部分領域がリガンド結合領域、DNA結合領域、ハイパーバリアブル領域から選ばれる領域であるポリペプチド。

(8) 前記(6)のポリペプチドをコードする塩基配列。

(9) 前記(8)の塩基配列がリガンド結合領域、DNA結合領域、ハイパーバリアブル領域から選ばれる領域をコードする塩基配列。

(10) 配列番号14または配列番号15で表される塩基配列の部分配列。

(11) 前記(10)の部分塩基配列がアンチセンスである塩基配列。

(12) 核内レセプター蛋白質に作用する物質のスクリーニング法であって、前記(1)または(2)記載の核内レセプター蛋白質もしくは前記(6)記載のポリペプチドに試験試料を接触させ、該核内レセプター蛋白質または該ポリペプチドの変化を測定することを特徴とする核内レセプター蛋白質に作用する物質のスクリーニング法。

(13) 核内レセプター蛋白質に作用する物質のスクリーニング法であって、前記(1)または(2)記載の核内レセプター蛋白質もしくは前記(6)記載のポリペプチドを発現する細胞に試験試料を接触させ、該核内レセプター蛋白質または該ポリペプチドにより発現調節を受ける他の蛋白質の発現状態を測定し、発現の強弱から該試験試料の核内レセプターに対する作用の存否を求めることを特徴とする核内レセプター蛋白質に作用する物質のスクリーニング法。

(14) 核内レセプター蛋白質に作用する物質(リガンド)に対する拮抗物質のスクリーニング方法であって、(イ)前記(1)または(2)記載の核内レセプター蛋白質もしくは前記(6)記載のポリペプチドを発現する細胞にリガンドを接触させ、該核内レセプター蛋白質により発現調節を受ける他の蛋白質の発現状態を測定する工程、及び(ロ)前記(1)または(2)記載の核内レセプター蛋白質もしくは前記(6)記載のポリペプチドを発現する細胞にリガンド及び試験試料を共に接触させ、該蛋白質またはポリペプチドにより発現調節を受ける他の蛋白質の発現状態を測定する工程、を含み、前記工程1及び工程2で各々求めた該他の蛋白質の発現状態との差異から試験試料の拮抗作用を求めることを特徴とするリガンドのスクリーニング方法。

(15) 前記(12)または前記(13)記載の方法により選択された作用物質。

(16) 前記(14)に記載の方法により選択された拮抗物質。

(17) 前記(1)または(2)記載の蛋白質に反応性を有する抗体または抗体の一部。

(18) 前記(1)または(2)記載の核内レセプター蛋白質をコードする塩基配列または前記(5)に記載の塩基配列もしくはそれらに相補的な塩基配列中の少なくとも15個の連続する塩基配列からなるプローブ、

(19) 前記(18)記載のプローブとハイブリダイズする核内レセプターをコードする遺伝子、

(20) 前記(19)記載の遺伝子によりコードされる核内レセプター蛋白質、

(21) 前記(1)または(2)記載の核内レセプター蛋白質をコードする塩基配列または前記(5)に記載の塩基配列もしくはそれらに相補的な塩基配列よりデザインされるプライマー、

(22) 前記(21)記載のプライマーを用いてPCR法によりクローニングされた核内レセプターをコードする遺伝子、

(23) 前記(22)記載の遺伝子によりコードされる核内レセプター蛋白質、

(24) 前記(3)または前記(5)記載の核酸を含有する組換えベクター、

(25) 前記(3)または前記(5)記載の核酸を含有する形質転換体、

(26) 前記(8)または前記(10)記載の核酸を含有する組換えベクター、

(27) 前記(8)または前記(10)記載の核酸を含有する形質転換体、

【0014】「実質的に同一のアミノ酸配列」の定義一般に生理活性を有する蛋白質のアミノ酸配列が多少変更された場合、例えば、該アミノ酸配列中の1または複数のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加された場合でも該蛋白質の生理活性が維持される場合があることは周知の事実である。したがって、本明細書でいう「実質的に同一のアミノ酸配列」とは、配列番号1からうに示されるアミノ酸配列と実質的に同等の生物活性が保持される限り、該配列中の1または複数のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたヒト核内レセプター蛋白質も本発明の範囲に含まれることを意味する。好ましくは、配列番号1からうで表される配列中の1個以上20個以下、好ましくは1個以上10個以下、さらに好ましくは1個以上5個以下のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたヒト核内レセプター蛋白質である。より好ましくは、配列番号1からうで表される配列中の1個以上20個以下、好ましくは1個以上10個以下、さらに好ましくは1個以上5個以下のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加された、脂溶性ホルモンと結合するヒト核内レセプター蛋白質であり、さらにより好ましくは、(1)配列番号1から配列番号3で表される配列中の1個以上20個以下、好ましくは1個以上10個以下、さらに好ましくは1個以上5個以下のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加された、ステロイドと結合するヒト核内レセプター蛋白質、(2)配列番号4または配列番号5で表される配列

中の1個以上20個以下、好ましくは1個以上10個以下、さらに好ましくは1個以上5個以下のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加された、 α -フェトプロテインを1つの標的遺伝子とするヒト核内レセプター蛋白質、である。

【0015】アミノ酸の欠失、置換もしくは付加による変異体は、保存的に置換された配列を含んでいてもよい。これは、特定のアミノ酸残基が類似的な物理化学的特徴を有する残基によって置き換えられていてもよいことを意味している。保存的置換の非限定的な例には、Ile, Val, LeuまたはAla相互の置換のような脂肪族鎖含有アミノ酸残基の間の置換、あるいはLysとArgのような極性基の置換が含まれる。

【0016】アミノ酸の欠失、置換もしくは付加による変異体は、例えば、それをコードする遺伝子に周知技術である部位特異的変異誘発(例えば、Nucleic Acid Research, vol. 10, No. 20, 6487-6500, 1992)をすることにより得ることができる。部位特異的変異誘発は、例えば、所望の変異である特定の変異を受けるべき一本鎖ファージDNAに相補的で一部変異を含む合成オリゴヌクレオチドプライマーを用いて行うことができる。すなわち、プライマーとして前記合成オリゴヌクレオチドを用いてファージに相補的な鎖を合成させ、得られた二重鎖DNAで宿主細菌を形質転換する。形質転換された宿主を寒天にプレートし、プラークを形成させる。理論的には50%のプラークが変異を有し、残りの50%が元の配列を有する。得られたプラークを、変異を有するDNAとはハイブリッドを形成するが元の鎖とはハイブリッドを形成しない条件において、ラベルされた合成プローブとハイブリッドを形成させ、変異体を得る。

【0017】なお、アミノ酸配列の欠失、置換もしくは付加を行う方法としては、前記の部位特異的変異誘発のほかにも、遺伝子を変異原で処理する方法あるいは遺伝子を制限酵素で開裂し、選択した遺伝子断片を除去、付加または置換し、ついで連結する方法もある。

【0018】また、本発明の核内レセプターをコードする核酸については、1つのアミノ酸をコードするコдонは複数存在するので、コードされるアミノ酸配列が同じであれば、どのような塩基配列の遺伝子も本発明の範囲に含まれる。したがって、本発明には配列番号1からうで示されるアミノ酸配列をコードするいずれの遺伝子、並びに該配列中の1または複数のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたヒト核内レセプター蛋白質をコードする塩基配列も本発明の範囲に含まれることを意味する。

【0019】さらに、本発明の範囲に入る塩基配列には、ストリンジェントな条件下で本発明のヒト核内レセプター塩基配列にハイブリダイズし、該塩基配列中にジックフィンガー構造をもつ遺伝子も含まれる。ストリン

ジェントな条件は、例えば、Sambrookら、Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd edition, Vol. 1, 101~104, (1986)に記載された条件を意味する。より具体的には、1XSSC、0.5% SDS、温度65度での洗浄条件が含まれる。

【0020】「実質的に同等の生物活性」の定義

ここで「実質的に同等の生物活性」とは、同じリガンドに結合し、あるいは同じ標的遺伝子の転写活性を制御する機能を有する生物活性を意味する。

【0021】「部分領域」の定義

本明細書中でいう「部分領域」とは、本発明の核内レセプター蛋白質の一部分または、該核内レセプターの塩基配列の一部分であって、好ましくは少なくとも6個の連続するアミノ酸配列を含むポリペプチドまたは少なくとも18個の連続する塩基配列を含む塩基配列を意味する。それら塩基配列は、たとえば、そのタンパク質に特有のエピトープ（抗原決定基）や、DNA結合領域、リガンド結合領域、ハイパーバリアブル領域または非コーディング領域から選ばれる領域であってもよい。DNA結合領域とは2つのジンクフィンガーから構成される領域であって、例えば、

(1) 配列番号1に示すアミノ酸配列の約41位から約107位の領域

(2) 配列番号2に示すアミノ酸配列の約64位から約130位の領域

(3) 配列番号3に示すアミノ酸配列の約80位から約146位の領域

(4) 配列番号4に示すアミノ酸配列の約24位から約89位の領域

(5) 配列番号5に示すアミノ酸配列の約40位から約105位の領域

であり、リガンド結合領域とは、C末端に位置するアルファヘリックスに富んだ領域であり、例えば、

(1) 配列番号1に示すアミノ酸配列の約240位から約434位の領域

(2) 配列番号2に示すアミノ酸配列の約263位から約457位の領域

(3) 配列番号3に示すアミノ酸配列の約279位から約473位の領域、

(4) 配列番号4に示すアミノ酸配列の約90位から約479位の領域

(5) 配列番号5に示すアミノ酸配列の約106位から約495位の領域

である。ハイパーバリアブル領域とは、A・B領域とも呼ばれることもあり、DNA結合領域の5'側からN末端にかけての領域である(Science, vol. 240, 889-895 (1988))。なお、塩基配列の「部分領域」にはセンス配列だけでなく、アンチセンス配列も含まれるものである。

【0022】既に述べたように、本発明の核内レセプターの遺伝子、蛋白質若しくはそれらの部分領域は、該核内レセプターの機能が直接的あるいは間接的に関与する病的症状との関係解明、そしてそれら疾患の予防並びに治療のための医薬品開発に極めて有用である。

【0023】本発明の核内レセプターが直接あるいは間接的に関与する病的症状との関連は、まず、リガンドを特定し、ついでリガンドと本発明の核内レセプターとにより転写制御される遺伝子群を特定することによって解明することができる。リガンドの特定は、本発明の核内レセプターあるいはその部分領域ポリペプチドに試験試料を接触させることにより、該核内レセプターあるいはその部分領域ポリペプチドの変化を検出することによって行うことができる。例えば、一般的に行われているバインディングアッセイ等において、本発明の核内レセプター蛋白質あるいはその断片を用いて行うことができる。また、本発明の核内レセプター蛋白質と該核内レセプターの結合する標的遺伝子の発現系を構築し、リガンド添加による標的遺伝子産物である蛋白質の増加を検出する方法がある。例えば、ルシフェラーゼ、エクオリン、CAT、 β -ガラクトシダーゼのようなレポーター蛋白質を標的遺伝子のプロモーターの支配下に発現するようなレポーター遺伝子を用いることにより、宿主細胞中での標的遺伝子の発現の有無を容易に検出することができる。さらに、本発明の核内レセプター全長の代わりに、該レセプターのリガンド結合領域とDNA結合性蛋白質とのキメラ遺伝子を発現させ、レポーター遺伝子として、DNA結合性蛋白質が結合する塩基配列の下流に最小活性プロモーターおよび前述のレポーター蛋白質をコードする遺伝子を連結したプラスミドを用いることができる。DNA結合性蛋白質としては、例えば、GAL4、テトラサイクリンリプレッサー、LexAを用いることができる。本発明の核内レセプター蛋白質と該核内レセプターの結合する標的遺伝子の発現系ならびにレセプターのリガンド結合領域とDNA結合性蛋白質とのキメラ遺伝子を発現させるプラスミドは、遺伝子組換えの常法により得ることができる。

【0024】本発明の核内レセプター蛋白質あるいはそのペプチド断片は遺伝子組換えの常法によって得ることができる。宿主細胞は、原核細胞、酵母又は高等真核細胞から適宜選ぶことができる。原核生物には、グラム陰性又はグラム陽性菌、例えば、大腸菌又は枯草菌が含まれる。好ましくは、動物細胞であり、さらに好ましくは哺乳動物細胞である。なお、本発明の核内レセプター蛋白質と該核内レセプターの結合する標的遺伝子の発現系も同様にして得ることができる。

【0025】細菌、酵母、及び高等真核細胞宿主で用いる適切なクローニング及び発現ベクターは、例えば、Pouwelsら、Cloning Vectors: A Laboratory Manual, Elsevier, New York, (1985)に記載されている。原核宿主

細胞内で用いる発現ベクターは、一般に1又は2以上の表現型選択可能マーカー遺伝子を含む。表現型選択可能マーカー遺伝子は、例えば、抗生物質耐性を付与するか又は独立栄養要求性を付与する遺伝子である。原核宿主細胞に適する発現ベクターの例には、pBR322 (ATCC 37017) のような市販のプラスミドまたはそれらから誘導されるものが含まれる。pBR322は、アンピシリン及びテトラサイクリン耐性のための遺伝子を含むので、形質転換細胞を同定するのが簡単である。適切なプロモーターが、このpBR322ベクター内に挿入される。他の市販のベクターには、例えば、pKK223-3 (スエーデン、ウプサラの Pharmacia Fine Chemicals) 及びpGEM1 (米国、ウィスコンシン州、マジソンの Promega Biotec) が含まれる。原核宿主細胞用の発現ベクターに普通に用いられるプロモーター配列には、tacプロモーター、 β -ラクタマーゼ (ベニシリナーゼ)、ラクトースプロモーター (Changら、Nature 275:615, 1978; 及び Goeddelら、Nature 281:544, 1979) 等が含まれる。

【0026】また、本発明の核内レセプター遺伝子を酵母宿主細胞内で発現させてもよい。この場合、好ましくはサッカロミセス属 (例えば、*S. cerevisiae*) を用いるが、*Pichia* の如き他の酵母の属を用いてもよい。酵母ベクターは、2 μ 酵母プラスミドからの複製起点の配列、自律複製配列 (ARS)、プロモーター領域、ポリアデニル化のための配列、転写終結のための配列、及び選択可能なマーカー遺伝子を含むことが多い。酵母を形質転換する方法としては、例えば Hinnenらの方法 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 75:1929, 1978) に記載されている。

【0027】哺乳動物又は昆虫宿主細胞培養系を用いて、ヒト核内レセプター蛋白質を発現することもできる。哺乳動物起源の細胞は、例えば、CV1細胞、NIH3T3細胞、HeLa細胞、CHO細胞のような株化細胞系が望ましい。哺乳動物宿主細胞発現ベクターのための転写及び翻訳制御配列は、例えばウィルスゲノムから得ることができる。普通に用いられるプロモーター配列及びエンハンサー配列は、CMVウィルス、ポリオーマウィルス、アデノウィルス2等から誘導される。SV40ウィルスゲノム、例えば、SV40起点、初期及び後期プロモーター、エンハンサー、スプライス部位、及びポリアデニル化部位から誘導されるDNA配列を用いてもよい。また哺乳動物宿主細胞内における核内遺伝子発現のため他の遺伝子要素を与えてもよい。哺乳動物宿主細胞内で用いるための発現ベクターは、例えばpMAMneo (Clontech Laboratories) を使用できる。

【0028】配列番号1乃至3に示される本発明の核内レセプターは、各種ステロイド (グルココルチコイド、ミネラルコルチコイド、アンドロゲン、エストロゲン、黄体ホルモン、あるいはこれらの合成中間体あるいは代

謝物) をリガンドの1つとする核内レセプターである。ステロイドをリガンドとする核内レセプターは、ホモダイマーを形成すると考えられており、一方、ヒトビタミンDレセプターやhMB67はレチノイドXレセプターとヘテロダイマーを形成すると考えられている。しかし、配列番号1乃至3に示される核内レセプターは、ステロイドをリガンドとする核内レセプターよりヒトビタミンDレセプターやhMB67と相同性を有している。したがって、配列番号1乃至3に示される核内レセプターは、ステロイドをリガンドの1つとするものの、ホモダイマーを形成する既知のステロイドレセプターとは異なる新しいタイプの核内レセプターと考えられる。すなわち、本発明は、既知のステロイドレセプターとは異なるタイプの、ステロイドをリガンドとする核内レセプターを提供するものであり、本発明の核内レセプターは、これまでに知られているステロイドの多種多様な作用に関与する可能性を有する。

【0029】本発明の核内レセプターが関与する病的症状の解明は、本発明の核内レセプターを発現する細胞にアンタゴニストあるいはアゴニストを接触させた時の標的遺伝子の発現量と、試験試料を接触させていない核内レセプター発現細胞の標的遺伝子の発現量とを比較することにより、活性化される遺伝子を特定することにより機能の解明が可能である。例えば、細胞中で発現されたmRNAから標識化されたDNAを転写させ、得られた標識DNAをDNAライブラリーチップとハイブリダイズさせることにより本発明の核内レセプターにより発現制御された遺伝子を特定することもできる (Bioessays, 18, 427-431 (1996))。また、実験動物において、本発明の核内レセプター遺伝子の機能を有する実験動物由来の内在性核内レセプター遺伝子を破壊 (不活性化) することによりモデル動物を作成し、このモデル動物の物理学的、生物学的、病理学的及び遺伝子的特徴を分析することにより、本発明の核内レセプターの機能と疾病との関連を解明することも可能となる。

【0030】また、前述した内在性遺伝子が破壊されたモデル動物に、本発明のヒト由来の遺伝子を導入することにより、本発明のヒト由来遺伝子のみを有するモデル動物を作成し、導入されたヒト遺伝子をターゲットとした薬剤 (化合物等) を投与することにより、その薬剤の治療学的効果を評価することも可能である。

【0031】さらに、本発明の核内レセプターの遺伝子及びその部分領域は、それ自体、核内レセプターの機能を遺伝子レベルで制御するアンチセンス医薬品として、又遺伝子治療での使用において有用である。アンチセンス遺伝子は、アミノ酸コーディング領域のみならず、アミノ酸非コーディング領域から選んで設計することができる。非コーディング領域の配列は、例えば、配列番号14および配列番号15で表される配列を用いることが

できる。

【0032】また本発明の核内レセプターをコードする塩基配列はプローブまたはプライマーとしてさらなる核内レセプターの探索ツールとして利用することが可能である。本発明のヒト核内レセプター塩基配列の断片をプローブとして使用するためには、配列番号6から10、14および15のいずれかの配列に基づいてプローブを設計すればよい。その長さは少なくとも15個の連続する塩基配列であることが望ましい。プローブは慣用方法により、例えば、放射性同位元素、ジゴキシゲニン、検出可能な酵素等により標識できる。例えば放射性Pを用いる場合、cDNA断片を用いる場合は、ランダムプライミングラベルにより標識し、また、合成プライマーを使用する場合はリン酸化酵素により5'末端標識すると都合がよい。このように標識したプローブをcDNAライブラリーとハイブリダイゼーションしてクローニングを行う。ハイブリダイゼーションは、慣用された方法、条件により行うことができる。例えば、1XSSC、0.5%SDS、温度65度洗浄である。cDNAライブラリーは、哺乳類を含む動物由来のものであってもよいが、特にヒトの組織・細胞由来のものが望ましい。

【0033】本発明のヒト核内レセプターの部分塩基配列をプライマーとして利用することができる。プライマーを設計する場合には、例えば、配列番号6から10、14および15のいずれかの配列から、例えば以下の条件を満たすように2つを選定すればよい。

- 1) プライマーの長さが15から40塩基、好ましくは、20から30塩基であること。
- 2) プライマーの中のグアニンとシトシンの割合が、40%ないし60%、好ましくは45%ないし55%、より好ましくは50%ないし55%であること。
- 3) プライマー配列において、アデニン、チミン、グアニン、シトシンの分布が部分的に偏らないこと。たとえば、グアニン、シトシンが繰り返し分布するような領域は特異性が低いと考えられるのでプライマーとして適切ではない。
- 4) 選定されるプライマーに対応するヒト核内遺伝子の塩基配列上の距離が好ましくは100ないし3000塩基、さらに好ましくは、100ないし500塩基であること。
- 5) 各プライマー自身あるいは2つのプライマー間に相補的な配列が存在しないこと。

プライマーの配列が選定されれば、市販のDNA合成機器、例えば、パーキンエルマー社製によりプライマーDNAを合成すればよい。

【0034】以下、本発明を詳細に説明する。本発明者らは、フク核内レセプターをコードする遺伝子の塩基配列をもとに設計したプローブ（配列番号11及び配列番号13）を用いてヒト肝臓cDNAライブラリーのスクリーニングを行った。配列番号11をプローブとして、

核内レセプターをコードすると推定されるクローンが得られた。しかし、完全長をコードするクローンが得られなかったので、得られた遺伝子断片（配列番号12）をプローブとしてさらにヒト肝臓cDNAライブラリーのスクリーニングを行い、核内レセプターの完全長をコードすると推定されるクローンを2個得た。ついで、得られたクローンのシーケンス解析を行った。

【0035】得られた完全長をコードすると推定されるクローンのうちの1個（hAN023と命名する）の塩基配列を配列番号14に示す。また、アミノ酸配列をコードする塩基配列を配列番号8に、推定アミノ酸配列を配列番号3に示す。そして、この遺伝子のシーケンス解析を行った結果、hAN023は、DNA結合領域とリガンド結合領域を持つことが分かった。

【0036】核内レセプターhAN023は、公知の核内レセプターの配列との相同性からアミノ酸配列の80位Cysから146位MetまでがDNA結合領域、279位Leuから473位Serまでがリガンド結合領域であると推定された。また、ヒトビタミンD3レセプター（Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., Vol. 85, 3294-3298 (1988)）のDNA結合領域とアミノ酸配列で67.2%の相同性を有していた。

【0037】もう1個の完全長をコードすると推定されるクローンの塩基配列を配列番号15に示す。この遺伝子には、ハイパーバリアブル領域をコードすると考えられる領域内に一般の翻訳開始コドンであるATGが存在せず、代わりにGTGコドンまたはCTGコドンが見出された。開始コドンがATGではなく、CTGやGTGを翻訳開始コドンとしている遺伝子はいくつか報告されている（Cell 52 (2), 185-195 (1988), EMBO 10 (3), 655-664 (1991), J. Virol. 66 (3) 1765-1768 (1992)）。そこで、in vitroにおいて蛋白質の合成を調べたところ、CTGやGTGを翻訳開始コドンとして翻訳された2種類の蛋白質（約48kdaと約50kda）の存在が確認された（推定するアミノ酸配列を配列番号1および配列番号2に示す）。これらの遺伝子は、核内レセプターhAN023と同じDNA結合領域とリガンド結合領域を有することから核内レセプターhAN023のスプライシングバリエーションであると結論された。

【0038】配列番号13をプローブとした場合には、hAN016（成体型、配列番号9）、hAN016（胎児型、配列番号10）の2個のクローンが得られた。これらのクローンの推定アミノ酸配列を配列番号4（hAN016（成体型））、配列番号5（hAN016（胎児型））に示す。これらの遺伝子をシーケンス解析した結果、DNA結合領域とリガンド結合領域を持つことが分かった。核内レセプターhAN016（成体

型:配列番号4)はCys24からMet89までがDNA結合ドメイン、Lys90からAla479までがリガンド結合ドメインであると推定された。hANO16(胎児型:配列番号5)はCys40からMet105までがDNA結合ドメイン、Lys106からAla495までがリガンド結合ドメインであると推定された。また、hANO16(成体型)(胎児型)は共に既知のラット α -フェトプロテイン転写因子(Molecular and Cellular Biology, Vol16 No7, 3853-3865 (1996))のDNA結合領域とアミノ酸配列で93.9%の相同性を有していた。hANO16(成体型、胎児型)のDNA結合領域よりC末端側の配列は、既報告とはほぼ同じであるが、N末端側は、既報告と異なり、さらにN末端領域において胎児型と成人型の違いを同定した。

【0039】本発明の遺伝子は下記実施例に記載されているように、ヒト肝臓由来のcDNAライブラリーから、ハイブリダイゼーション法を利用して得ることもできるが、本発明により決定されたDNAの塩基配列に基づいて、ヒト肝臓由来のcDNAライブラリーを鋳型とするPCR法により容易に得ることもできる。本発明核内レセプターは、配列番号1から5に示されるアミノ酸配列を含む蛋白質と実質的に同等の生物活性が保持される限り、該配列中の1または複数のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたヒト核内レセプター蛋白質も本発明の範囲に含まれる。ここでいう生物活性とは、同じリガンドに結合し、標的遺伝子の転写活性を制御する活性を意味する。好ましくは、配列番号1から5で表される配列中の1個以上20個以下、好ましくは1個以上10個以下、さらに好ましくは1個以上5個以下のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたヒト核内レセプター蛋白質である。より好ましくは、配列番号1から5で表される配列中の1個以上20個以下、好ましくは1個以上10個以下、さらに好ましくは1個以上5個以下のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加された、脂溶性ホルモンと結合するヒト核内レセプター蛋白質であり、さらにより好ましくは、(1)配列番号1、配列番号2並びに配列番号3で表される配列中の1個以上20個以下、好ましくは1個以上10個以下、さらに好ましくは1個以上5個以下のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加された、ステロイドと結合するヒト核内レセプター蛋白質、(2)配列番号4または配列番号5で表される配列中の1個以上20個以下、好ましくは1個以上10個以下、さらに好ましくは1個以上5個以下のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加された、 α -フェトプロテインを1つの標的遺伝子とするヒト核内レセプター蛋白質、である。

【0040】アミノ酸の欠失、置換もしくは付加による変異体は、保存的に置換された配列を含んでもよい。これは、特定のアミノ酸残基が類似の物理化学的特徴を有する残基によって置き換えられていてもよいことを意味している。保存的置換の非限定的な例には、I

e, Val, LeuまたはAla相互の置換のような脂肪族鎖含有アミノ酸残基の間の置換、あるいはLysとArgのような極性基の置換が含まれる。

【0041】アミノ酸の欠失、置換もしくは付加による変異体は、例えば、それをコードする遺伝子に周知技術である部位特異的変異誘発(例えば、Nucl. Acid Research, vol. 10, No. 20, 6487-6500, 1992)をすることにより得ることができる。

【0042】部位特異的変異誘発は、例えば、所望の変異である特定の変異を受けるべき一本鎖ファージDNAに相補的で一部変異を含む合成オリゴヌクレオチドプライマーを用いて行うことができる。すなわち、プライマーとして前記合成オリゴヌクレオチドを用いてファージに相補的な鎖を合成させ、得られた二重鎖DNAで宿主細菌を形質転換する。形質転換された宿主を寒天にプレートし、ブランクを形成させる。理論的には50%のブランクが変異を有し、残りの50%が元の配列を有する。得られたブランクを、変異を有するDNAとはハイブリッドを形成するが元の鎖とはハイブリッドを形成しない条件において、ラベルされた合成プローブとハイブリッドを形成させ、変異体を得る。

【0043】なお、アミノ酸配列の欠失、置換もしくは付加を行う方法としては、前記の部位特異的変異誘発のほかにも、遺伝子を変異原で処理する方法あるいは遺伝子を制限酵素で開裂し、選択した遺伝子断片を除去、付加または置換し、ついで連結する方法もある。

【0044】また、本発明の核内レセプターをコードする核酸については、1つのアミノ酸をコードするコドン複数存在するので、コードされるアミノ酸配列が同じであれば、どのような塩基配列の遺伝子も本発明の範囲に含まれる。したがって、本発明には配列番号1から5で示されるアミノ酸配列をコードするいずれの遺伝子、並びに該配列中の1または複数のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたヒト核内レセプター蛋白質をコードする塩基配列も本発明の範囲に含まれることを意味する。なお、ここでいう「1または複数のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加」とは前述の定義と同じものを意味する。

【0045】また、本発明の範囲に入る塩基配列には、ストリンジェントな条件下で本発明のヒト核内レセプター塩基配列にハイブリダイズし、該塩基配列中にジックフィンガー構造をもつ遺伝子が含まれる。ストリンジェントな条件は、例えば、Sambrookら、Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd edition, Vol. 1, 101~104, (1986)に記載された条件を意味する。より具体的には、1XSSC、0.5%SDS、温度65度での洗浄条件が含まれる。

【0046】配列番号4及び配列番号5に各々示される

ヒト核内レセプター蛋白質は、既知のラット α -フェトプロテイン転写因子のDNA結合領域と高い相同性を有している。ラット α -フェトプロテイン転写因子は、 α -フェトプロテインの制御領域に結合する転写因子として単離され、 α -フェトプロテインの制御領域中のTC AAGGTC Aに結合することが知られている(Molecular and Cellular Biology, Vol.16, No.7, 3853-3865 (1996))。また、 α -フェトプロテイン遺伝子は、胎児期から幼児期において活性化されるが、成体になると不活性になり、さらにガン化において再度活性化されることが知られている(Molecular and Cellular Biology, Vol.16 No.7, 3853-3865 (1996), Molecular and Cellular Biology, Vol.13 No.3, 1619-1633 (1993))。

【0047】したがって配列番号9及び10に示される核内レセプター蛋白質をコードする遺伝子を用い、例えば、hAN016(成人型)のアゴニストまたはhAN016(胎児型)のアンタゴニストをスクリーニングすることにより、細胞のガン化制御物質を選択することが可能である。

【0048】配列番号1乃至3で表される核内レセプター蛋白質は小腸・肝臓特異的発現であるので、該核内レセプターは小腸・肝臓機能調節に寄与しているものと考えられる。したがって、前述したように、本発明の核内レセプターを用いることにより初めて、小腸・肝臓に特異的な標的遺伝子の発現調節に寄与するアゴニスト、アンタゴニストをスクリーニングすることが可能となり、小腸・肝臓機能を調節する医薬品の開発に貢献することが可能となる。

【0049】配列番号1乃至配列番号3で表される核内レセプターは、ステロイド化合物をリガンドの1つとしている。したがって、ステロイドの作用によって惹起される疾病の治療薬の開発に利用できる可能性が高い。例えば、コルチコステロンは、肝臓においてはグリコーゲン貯留、コレステロール産生等の作用を示し、腸管においてはCa吸収抑制作用を示すことが知られている。また、その他にもコルチコステロンは、抗炎症作用、糖質代謝作用、蛋白代謝作用、脂質代謝作用、電解質代謝作用、尿中Ca排泄促進作用等が知られている。よって、コルチコステロンがリガンドとなる核内レセプターの活性を制御することにより、糖尿病、高脂血症、高血圧、骨粗鬆症、筋萎縮、浮腫、アレルギー等の治療薬開発が可能である。さらに、配列番号1乃至配列番号3で表される核内レセプターは、アンドロステンジオンの代謝物である 5β -アンドロスタン-3, 17-ジオン、 5β -アンドロスタン-3 α -オール-17-オン、 5β -アンドロスタン-3 β -オール-17-オンで活性化されることから、男性ホルモンの合成・代謝を制御していると考えられる。同様に、黄体ホルモンであるプロゲステロン類縁化合物である 5β -pregnen-3, 20-ジオン、 20α -ジヒドロキシプロゲステロン、6, 16 α -

ージメチルpregnen-3, 20-ジオンおよびエストロン類縁化合物である 11β -ヒドロキシエストロンによって活性化されることから、これらホルモンの合成・代謝を制御していると考えられる。黄体ホルモンは性ホルモン作用以外に蛋白質、糖、脂質代謝、肝臓での排出機能、免疫抑制作用、抗うつ作用等が知られており、例えば、 5β -pregnen-3, 20-ジオンの生理作用の一つとしてリンパ球の増殖抑制作用が報告されている。エストロゲンについては性ホルモン作用以外に、骨におけるCa沈着促進、黄体ホルモン分泌、副腎皮質ホルモン産生等を調節することが知られている。

【0050】また、配列番号1乃至配列番号3で表される核内レセプターは肝臓と小腸に高発現する核内レセプターである。肝臓と小腸の両者が関与することで特徴づけられる生体内での重要な機能としては、コレステロールやトリグリセリド等を中心とした脂質代謝があり、該核内レセプターはその発現分布の特徴からこれら脂質代謝に関与していると考えられる。肝臓と小腸での高発現を特徴する蛋白質としてはアポA-I、アポA-II並びにP450系の各種酵素がある。アポA-I、アポA-IIはコレステロールやトリグリセリド代謝を中心とする脂質代謝に関与し、またP450系の酵素はステロールの合成、代謝、薬物代謝を調節していることが広く知られている。なお、P450系の酵素はステロイドで誘導されることが知られている。これらの事実に加えて、前述したように該核内レセプターが各種ステロイドをリガンドする事実は、該核内レセプターがステロールの代謝、ホメオスタシス、薬物代謝ならびにステロールを中心とした脂質代謝の調節に関与することを裏付けるものであると考えられる。したがって、該核内レセプターの機能を制御することにより、各種ステロイド作用を調節する医薬品開発のみならず、脂質代謝に関連する高脂血症、動脈硬化に対する医薬品開発が可能であると考えられる。

【0051】本明細書の実施例において、ステロイドが本発明の核内レセプターのリガンドとして働くことを示したが、本発明のリガンドスクリーニング系を用いることによってステロイド以外の化合物を見出すことが可能である。また、配列番号1乃至配列番号3で表される核内レセプターは肝臓と小腸に高発現することから、前述した以外の肝臓および小腸の関与する生理作用、疾患に関与していることも容易に想像される。

【0052】配列番号1ないし配列番号5に示される本発明の核内レセプターに対する抗体は、例えば、前述の遺伝子組換えの常法により得られた、本発明の核内レセプター蛋白質あるいはそのペプチド断片を用いて、哺乳動物免疫することにより得ることができる。また、免疫した哺乳動物の脾臓細胞とミエロマ細胞を融合することによりモノクローナル抗体を得ることもできる。

【0053】

【実施例】以下、本発明を実施例により説明する。

(1) フグANO23をプローブとするヒト成人肝臓cDNAライブラリーのスクリーニング
 λ gt10をベクターとするヒト成人肝臓cDNAライブラリー (Clontech Laboratories, Inc., Palo Alto, CA, USA) を *E. coli* C600Hfl株に感染させて37℃で培養し、形成したプラークをHybond-Nナイロン膜 (Amersham International plc, Little Chalfont, England) に転写し、アルカリ変性、中和後、UV照射により固定した。プローブはフグ核内レセプターの一つ、ANO23 cDNAのジンクフィンガー183塩基対 (配列番号11) を (α -³²P)dCTPでランダム標識したものを使用した。標識にはrediprime DNA labelling system (Amersham International plc, Little Chalfont, England) を使用した。ハイブリダイゼーションは、6x SSC (900mM NaCl, 90mM クエン酸ナトリウム)、5x Denhardt溶液 (0.1% フィコール400, 0.1% ポリビニルピロリドン, 0.1% ウシ血清アルブミン)、0.5% SDS、100 μ g/ml 熱変性サケ精子DNAを含む55℃の溶液中で一晩おこなった。ナイロン膜は続いて2x SSC (300mM NaCl, 30mM クエン酸ナトリウム)、0.1% SDSを含む溶液で室温にてリンス後、1x SSC (150mM NaCl, 15mM クエン酸ナトリウム)、0.1% SDSを含む55℃あるいは60℃の溶液で洗浄した。洗浄したナイロン膜上のシグナルは、Bio-imaging Analysis System 2000 (Fuji Photo Film Co. Ltd., Tokyo, Japan) を用いて視覚化した。一次スクリーニングで得られた陽性シグナルは、二次・三次スクリーニングをおこなうことにより単一クローンにまで精製した。

【0054】(2) ヒト新規核内レセプターcDNAのスクリーニング
 フグ核内レセプターANO23 cDNAのジンクフィンガーをプローブとして単離したクローンのうち、クローン2a245の挿入配列 (配列番号12) は、完全なジンクフィンガーを有し644塩基からなるcDNA断片であることがわかった。そこで完全長cDNAを得ることを目的として、2a245の挿入配列全体を (α -³²P)dCTPとrediprime DNA labelling systemでランダム標識し、これをプローブとしてヒト成人肝臓cDNAライブラリーに対してスクリーニングをおこなった。ハイブリダイゼーションは、6x SSC (900mM NaCl, 90mM クエン酸ナトリウム)、5x Denhardt溶液 (0.1% フィコール400, 0.1% ポリビニルピロリドン, 0.1% ウシ血清アルブミン)、0.5% SDS、100 μ g/ml 熱変性サケ精子DNAを含む55℃の溶液中で一晩おこなった。ナイロン膜の洗浄は、1x SSC (150mM NaCl, 15mM クエン酸ナトリウム)、0.1% SDSを含む55℃の溶液で

おこなった。洗浄したナイロン膜上のシグナルは、Bio-imaging Analysis System 2000 (Fuji Photo Film Co. Ltd., Tokyo, Japan) を用いて視覚化した。一次スクリーニングで得られた陽性シグナルは、二次・三次スクリーニングをおこなうことにより単一クローンにまで精製した。その結果、全長をコードすると考えられる2個のクローンJTY100 (配列番号14) とJTY105 (配列番号15) が得られた。

【0055】(3) ファージ・クローンのシークエンシングとシークエンス解析

ファージの挿入配列はPCR法により増幅させた。すなわち、ファージの単一プラークを滅菌水中で30分間放置することにより拡散させ、そのうち一部を20 μ lのPCR反応液 (10mM Tris-HCl (pH8.3), 50mM KCl, 1.5mM MgCl₂, 0.25mM dATP, 0.25mM dCTP, 0.25mM dGTP, 0.25mM dTTP, 0.1 μ M λ gt10 forward primer, 0.1 μ M λ gt10 reverse primer, 0.025U/ μ l recombinant TaKaRa Taq (TaKaRa Shuzo, Tokyo, Japan)) 中に添加した。PCRの条件は、95℃ 2分 →; (95℃ 30秒 →; 55℃ 30秒 →; 72℃ 2分) ×35サイクル →; 72℃ 10分に設定し、PCR装置はGeneAmp PCR System 9600を使用した。増幅したDNAのシークエンスはプライマーウォーキング法により決定した。シークエンス反応は以下に行った。増幅したDNAを、Sephadex G-50 (Pharmacia, Uppsala, Sweden) で脱塩後、Dye Terminator Cycle Sequencing Kit FSにより反応させ、DNA Sequencer Model373Aで電気泳動した。得られたシークエンスは、BLAST法を用いてDDBJデータベース (National Institute of Genetics, Mishima, Japan) に対してホモロジー検索をおこなった。GeneAmp PCR System 9600, Dye Terminator Cycle Sequencing Kit FS, そしてDNA Sequencer Model 373Aは、Perkin Elmer Applied Biosystems Division (Foster City, CA, USA) から購入した。シークエンス解析により、クローンJTY100がヒト新規核内レセプターhANO23の全長CDSをコードするクローンであることがわかった (配列番号8, 対応するアミノ酸配列を配列番号3に示す)。ホモロジー検索の結果、Cys80からMet146までがDNA結合領域、Leu279からSer473までがリガンド結合領域であると推定された。これら両領域のアミノ酸、塩基配列の相同性を、ヒト・ビタミンD₃レセプター (hVDR)、アフリカツメガエル・オーファンレセプター (OR1 (xOR1)), ヒト・オーファンレセプターMB67 (hMB67) に対して解析した結果を表1に示す。

【0056】

【表1】

A. JTY1と既知オーファンレセプターとの相同性 (アミノ酸)

	DNA結合領域		リガンド結合領域	
	相同性 (%)	残基数	相同性 (%)	残基数
hVDR	67.2	67	41.8	201
xONR1	71.6	67	54.4	193
hMB67	61.2	67	49.5	190

B. JTY1と既知オーファンレセプターとの相同性 (塩基)

	DNA結合領域		リガンド結合領域	
	相同性 (%)	残基数	相同性 (%)	残基数
hVDR	70.6	201	59.7	597
xONR1	75.1	201	63.4	590
hMB67	65.1	195	58.2	572

【0057】(4) JTY105の発現

シーケンス解析の結果、JTY105 (配列番号15) はJTY100の一部 (配列番号14の塩基配列311から438の領域) がスプライシングにより抜けたクローンであることが明らかになった。JTY105にはハイパーバリアブル領域をコードすると考えられる領域内に一般の翻訳開始となるATG配列が存在しなかったが、CTGやGTGを翻訳開始コドンとしている遺伝子が報告されているので、該遺伝子もCTGやGTGが開始コドンとして機能している可能性が考えられた。そこで配列番号15で表されるcDNAをテンプレートとしてin vitro transcription & translation kit (Promega社) の系を用いて試験管内で蛋白質の生合成を検討した。その結果、CTGやGTGを翻訳開始コドンとして翻訳された2種類の蛋白質 (約48 kDaと約50 kDa) の存在が確認された。CTGを開始コドンとする遺伝子の配列を配列番号6に示す (推定アミノ酸配列を配列番号1に示す)。GTGを開始コドンとする遺伝子の配列を配列番号7に示す (推定アミノ酸配列を配列番号2に示す)。以上の結果より、JTY105は、JTY100と同じDNA結合領域およびリガンド結合領域を有し、ハイパーバリアブル領域の一部がJTY100と異なるスプライシングバリエーションと結論された。すなわち、hANO23にはスプライシングバリエーションと考えられる2種類のcDNA (mRNA) が存在し、うち1種類は通常のATGを翻訳開始点とする蛋白質 (配列番号3) をコードし、他の1種類はCTGまたはGTGを翻訳開始点とする2種類の蛋白質 (配列番号1および配列番号2) をコードし、hANO23には合計3種類の蛋白質が存在することが確認された。

【0058】(5) ノーザン・ブロッティングによる発現部位の同定

hANO23の臓器ごとの発現レベルを解析するため、hANO23のリガンド結合領域を含む配列 (配列番号14の塩基配列797から1765) をプローブとしてノーザン・ブロッティングをおこなった。

ヒト・ポリ(A)+ RNAのソースはhuman Multiple Tissue Northern Blot (Clontech Laboratories, Inc., Palo Alto, CA, USA) を使用した。このブロットは、心臓、脳、胎盤、肺、肝臓、骨格筋、腎臓、脾臓、副腎髄質、甲状腺、副腎皮質、精巣、胸腺、小腸、胃のポリ(A)+ RNAをそれぞれ2 μ g、サイズ分画後ナイロン膜上に転写し固定化したものである。プローブは、hANO23のリガンド結合領域を含む配列 (配列番号14の塩基配列797から1765) を $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]\text{dCTP}$ とrediprime DNA labelling systemでランダム標識することにより調製した。ハイブリダイゼーションの条件はExpressHyb Hybridization Solution (Clontech Laboratories, Inc., Palo Alto, CA, USA) の使用マニュアルに従った。ナイロン膜の洗浄は、0.1x SSC (15mM NaCl, 1.5mM クエン酸ナトリウム)、0.1% SDSを含む50°Cの溶液でおこなった。洗浄したナイロン膜上のシグナルは、Bio-imaging Analysis System 2000を用いて視覚化した。その結果、hANO23は小腸と肝臓において特異的に発現していることが確かめられた。そしてmRNAのサイズは約3.5キロ塩基であった (図1)、小腸と肝臓にはこのほか4.5キロ、6.5キロ塩基のバンドも弱いながら検出された。

(6) ステロイドによるhANO23活性化

hANO23のリガンド結合領域を含む領域 (配列表14の塩基配列797~1765) を、pM DNA-BD vector (CLONETECH社、Mammalian MATCHMAKER Two-Hybrid Assay Kit, #K1602-1) のGAL4のDNA結合領域の直下流に挿入し、hANO23発現プラスミド (pM-hANO23) を構築した。レポータープラスミド (pG5tkLuc3) は、GAL4-responsive element (UASx5) およびHSV thymidine kinase (TK) のminimal promoterの支配下にホタルルシフェラーゼを発現する様に構築した。すなわち、pG5CATベクター (CLONETECH, Mammalian MATCHMAKER Two-Hybrid Assay Kit, #K1602-1) 由来のUASx5の下流にpTK β (CLONETECH, #6179-1) 由来のHSVtk minimal promoterを連結し、これをpGL3-Basic vector

(Promega, #E1751)のマルチクローニングサイトに挿入した。各プラスミドで形質転換した大腸菌JM109からのプラスミドの精製は、エンドトキシンフリープラスミド精製キット(QUIAGEN, EndoFree Plasmid Maxi Kit #12363)を用いて行った。CV1細胞を24穴プレート(FALCON #3047)に、ウェル当たり 0.4×10^5 個/ 0.4ml 播き込み、 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ 下で培養した。培養には、活性炭処理10%牛胎児血清、50単位/mlペニシリン(GIBCO BRL)および50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ストレプトマイシン(GIBCO BRL)を含むD-MEM(Low Glucose; 日研生物医学研究所)(以下DCC培地と略す)を用いた。20時間培養後、リポフェクトアミン試薬(1.6 μl / well) (GIBCO BRL, #18324-012)を用いて、レセプタープラスミド(pM-hAN023; 360ng / well)およびレポータープラスミド(pG5tkLuc3; 40ng / well)を細胞にトランスフェクションした。トランスフェクション5時間後に、トランスフェクションに用いた培地をDCC培

地に交換した。翌日に被験化合物を添加し、 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ 下でさらに20時間培養した。細胞をPBS(-)で2回洗浄後、細胞溶解剤(Promega, Luciferase Cell CultureLysis Reagent, #E1531) (100 μl / well)を加え細胞を溶解した。細胞溶解液の一部(10 μl / well)を、ルシフェラーゼ測定プレート(コースター3916 OPAQUEPLATE)に移し、ルシフェラーゼ基質(50 μl / well) (ダイアマトロン、ルミキットダイアルシフェラーゼ)を加えてルシフェラーゼ活性を測定した。なお、ルシフェラーゼ活性の測定は、ダイアマトロンCT-9000Dを用いて、各サンプル15秒間の積算で行った。その結果、表2に示すように、各種の天然、合成ステロイドがhAN023の転写活性を増強することが明らかとなった。

【0059】

【表2】

ステロイドによるhAN023転写活性増強

化合物	化合物添加によるhAN023転写活性増強 (化合物添加時のルシフェラーゼ活性/ 溶媒添加時のルシフェラーゼ活性)
5 β -pregnane-3,20-dione	5.9*
6,16 α -dimethylpregnenolone	12.1*
5 β -androstane-3,17-dione	2.8
5 β -androstane-3 α -ol-17-one	2.2
5 β -androstane-3 β -ol-17-one	2.0
11 β -hydroxyestrone	2.5
5 β -pregnane-21-ol-3,11,20-trione	2.8
Corticosterone	6.0*
21-Hydroxyprogesterone	1.8
20 α -dihydroxyprogesterone	2.5

*印は化合物10 μM 添加、無印は化合物30 μM 添加

【0060】(7) hAN016 (胎児型) 遺伝子の単離
 $\lambda\text{gt}10$ をベクターとするヒト胎児肝臓cDNAライブラリー(Clontech Laboratories, Inc., Palo Alto, CA, USA)をE. coli C600Hfl株に感染させて 37°C で培養し、形成したブランクをHybond-Nナイロン膜(Amersham International plc, Little Chalfont, England)に転写し、アルカリ変性、中和後、UV照射により固定した。プローブはフグ核内レセプターの一つ、AN016 cDNAのジンクフィンガー183塩基対(配列番号13)を $(\alpha\text{-}^{32}\text{P})\text{dCTP}$ でランダム標識したものを使用した。標識にはrediprime DNA labelling system (Amersham International plc, Little Chalfont, England)を使用した。ハイブリダイゼーションは、6x SSC (900mM NaCl, 90mM クエン酸ナトリウム)、5x Denhardt溶液(0.1% フィコール40, 0.1% ポリビニルピロリドン、0.1% ウシ血清アルブミン)、0.5% SDS、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 熱変性サケ精子DNAを含む5

5Cの溶液中で一晩おこなった。ナイロン膜は続いて2xSSC (300mM NaCl, 30mM クエン酸ナトリウム)、0.1% SDSを含む溶液で室温にてリンス後、1x SSC (150mM NaCl, 15mM クエン酸ナトリウム)、0.1% SDSを含む 55°C の溶液で洗浄した。洗浄したナイロン膜上のシグナルは、Bioimaging Analysis System 2000 (Fuji Photo Film Co., Ltd., Tokyo, Japan)を用いて視覚化した。一次スクリーニングで得られた陽性シグナルは、二次・三次スクリーニングをおこなうことにより単一クローンにまで精製した。

【0061】(8) hAN016 (胎児型) 遺伝子のシークエンス解析
 フグ核内レセプターAN016 cDNAのジンクフィンガーをプローブとして単離したファージクローンよりファージDNAを調製し、制限酵素EcoR Iで消化後、常法により挿入配列を分離精製した。精製した挿入配列を超音波処理により断片化し、末端を平滑化した後、制限酵素EcoR Vで

消化したプラスミドベクターpGEM 5Zf(+) (Promega Corporation, Madison, WI, USA)に連結し、大腸菌JM109を形質転換して、挿入配列が平均500bpのショットガンライブラリーとした。このショットガンライブラリーの各クローンについて挿入配列をPCR法により増幅させた。すなわち、ショットガンライブラリーの各クローンを20 μ lのPCR反応液(10mM Tris-HCl (pH8.3), 50mM KCl, 1.5mM MgCl₂, 0.25mM dATP, 0.25mM dCTP, 0.25mM dGTP, 0.25mM dTTP, 0.1 μ M M13 forward primer, 0.1 μ M M13 reverse primer, 0.025U/ μ l recombinant TaKaRa Taq (Takara Shuzo, Tokyo, Japan))中に添加し、95°C 2分 →; (95°C 30秒 →; 55°C 30秒 →; 72°C 2分) ×35サイクル →; 72°C 10分の条件でPCRを行った。PCR装置はGeneAmp PCR System 9600を使用した。増幅したDNAは、Sephadex G-50 (Pharmacia, Uppsala, Sweden)で脱塩後、Dye Terminator Cycle Sequencing Kit FSにより反応させ、DNA Sequencer Model 373Aで電気泳動した。得られたシーケンスからコンティックを作製し、各ファージクローンについて挿入配列の全塩基配列を決定した。得

られた塩基配列はBLAST法を用いてDDBJデータベース (National Institute of Genetics, Mishima, Japan) に対してホモロジー検索をおこなった。GeneAmp PCR System 9600, Dye Terminator Cycle Sequencing Kit FS、そしてDNA Sequencer Model 373Aは、Perkin Elmer Applied Biosystems Division (Foster City, CA, USA) から購入した。シーケンス解析の結果、得られたクローンのうち、クローンab410がヒト新規核内レセプターhAN016 (胎児型)の全長CDSをコードするクローンであることが分かった。(配列番号10。これに対応するアミノ酸配列を配列番号5に示す)。ホモロジー検索の結果、Cys40からMet105までがDNA結合ドメイン、Lys106からAla495までがリガンド結合ドメインであると推定された。これら両ドメインのアミノ酸、塩基配列の相同性を、マウス・オーファンレセプターLRH (mLRH)、ラット・オーファンレセプターFTF (rFTF)に対して解析した結果を表3に示す。

【0062】

【表3】

A. hAN016と既知オーファンレセプターとの相同性 (アミノ酸)

	DNA結合領域		リガンド結合領域	
	相同性 (%)	残基数	相同性 (%)	残基数
mLRH	93.9	66	90.0	390
rFTF	93.9	66	*	*

*印: rFTFの配列が記載されていないため比較できず。

B. hAN016と既知オーファンレセプターとの相同性 (塩基)

	DNA結合領域		リガンド結合領域	
	相同性 (%)	残基数	相同性 (%)	残基数
mLRH	86.4	198	85.8	1170
rFTF	87.4	198	*	*

*印: rFTFの配列が記載されていないため比較できず。

【0063】(9) hAN016 (成体型) 遺伝子の単離

λ gt10をベクターとするヒト成人肝臓cDNAライブラリー (Clontech Laboratories, Inc., Palo Alto, CA, USA) をE. coli C600Hfl株に感染させて37°Cで培養し、形成したブランクをHybond-Nナイロン膜 (Amersham International plc, Little Chalfont, England) に転写し、アルカリ変性、中和後、UV照射により固定した。プローブはフグ核内レセプターの一つ、AN016 cDNAのジンクフィンガー183塩基対 (配列番号13) を(α -³²P)dCTPでランダム標識したものを使用した。標識にはrediprime DNA labelling system (Amersham International plc, Little Chalfont, England) を使用した。スクリーニングは、hAN016 (胎児型) 遺伝子の単離と同様の方法、条件で行った。一次スクリーニングで得られた陽性シグナルは、二次・三次スクリーニングをおこなうことにより単一クローンにまで精製した。

【0064】(10) hAN016 (成体型) のシーケ

ンス解析

フグ核内レセプターAN016 cDNAのジンクフィンガーをプローブとして単離したファージクローンについて、胎児型hAN016のシーケンス解析と同様の方法でショットガンライブラリーを作製し、挿入配列の全塩基配列を決定した。シーケンス解析の結果、得られたクローンのうち、クローンaa814がヒト新規核内レセプターhAN016 (成体型)の全長CDSをコードするクローンであることが分かった。(配列番号9。これに対応するアミノ酸配列を配列番号4に示す)。また、hAN016 (成体型)のVal16以降のアミノ酸配列は、hAN016 (胎児型)のVal122以降のアミノ酸配列と同一であった。ホモロジー検索の結果、Cys24からMet89までがDNA結合ドメイン、Lys90からAla479までがリガンド結合ドメインであると推定された。これら両ドメインのアミノ酸、塩基配列は、hAN016 (胎児型)と同一であった。

【0065】

【発明の効果】以上述べたように、本発明によれば、ヒ

ト核内レセプター蛋白質、該蛋白質をコードする遺伝子、該遺伝子を含有するベクター並びに形質転換体、該蛋白質のアゴニスト並びにアンタゴニストのスクリーニング方法、該遺伝子よりデザインされるプローブ、プライマー、並びにヒト核内レセプター蛋白質に対する抗体が

提供された。すなわち本発明により医薬品の開発、並びに疾患の診断、治療につながる有用な材料および方法が提供された。

【0066】

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<:110>: JAPAN TOBACCO Inc
 <:120>: New nuclear receptors, genes encoding said nuclear receptors and the use thereof.
 <:130>: J98- 0151
 <:140>:
 <:141>:
 <:150>: JP 9- 230335
 <:151>: 1997-08-11
 <:160>: 15
 <:170>: PatentIn Ver. 2.0

【0067】

<:210>: 1
 <:211>: 434
 <:212>: PRT
 <:213>: Homo sapiens
 <:400>: 1
 Leu Glu Val Arg Pro Lys Glu Ser Trp Asn His Ala Asp Phe Val His
 1 5 10 15
 Cys Glu Asp Thr Glu Ser Val Pro Gly Lys Pro Ser Val Asn Ala Asp
 20 25 30
 Glu Glu Val Gly Gly Pro Gln Ile Cys Arg Val Cys Gly Asp Lys Ala
 35 40 45
 Thr Gly Tyr His Phe Asn Val Met Thr Cys Glu Gly Cys Lys Gly Phe
 50 55 60
 Phe Arg Arg Ala Met Lys Arg Asn Ala Arg Leu Arg Cys Pro Phe Arg
 65 70 75 80
 Lys Gly Ala Cys Glu Ile Thr Arg Lys Thr Arg Arg Gln Cys Gln Ala
 85 90 95
 Cys Arg Leu Arg Lys Cys Leu Glu Ser Gly Met Lys Lys Glu Met Ile
 100 105 110
 Met Ser Asp Glu Ala Val Glu Glu Arg Arg Ala Leu Ile Lys Arg Lys
 115 120 125

 Lys Ser Glu Arg Thr Gly Thr Gln Pro Leu Gly Val Gln Gly Leu Thr
 130 135 140
 Glu Glu Gln Arg Met Met Ile Arg Glu Leu Met Asp Ala Gln Met Lys
 145 150 155 160
 Thr Phe Asp Thr Thr Phe Ser His Phe Lys Asn Phe Arg Leu Pro Gly
 165 170 175
 Val Leu Ser Ser Gly Cys Glu Leu Pro Glu Ser Leu Gln Ala Pro Ser
 180 185 190
 Arg Glu Glu Ala Ala Lys Trp Ser Gln Val Arg Lys Asp Leu Cys Ser
 195 200 205
 Leu Lys Val Ser Leu Gln Leu Arg Gly Glu Asp Gly Ser Val Trp Asn

210 215 220
 Tyr Lys Pro Pro Ala Asp Ser Gly Gly Lys Glu Ile Phe Ser Leu Leu
 225 230 235 240
 Pro His Met Ala Asp Met Ser Thr Tyr Met Phe Lys Gly Ile Ile Ser
 245 250 255
 Phe Ala Lys Val Ile Ser Tyr Phe Arg Asp Leu Pro Ile Glu Asp Gln
 260 265 270
 Ile Ser Leu Leu Lys Gly Ala Ala Phe Glu Leu Cys Gln Leu Arg Phe
 275 280 285
 Asn Thr Val Phe Asn Ala Glu Thr Gly Thr Trp Glu Cys Gly Arg Leu
 290 295 300
 Ser Tyr Cys Leu Glu Asp Thr Ala Gly Gly Phe Gln Gln Leu Leu Leu
 305 310 315 320
 Glu Pro Met Leu Lys Phe His Tyr Met Leu Lys Lys Leu Gln Leu His
 325 330 335
 Glu Glu Glu Tyr Val Leu Met Gln Ala Ile Ser Leu Phe Ser Pro Asp
 340 345 350
 Arg Pro Gly Val Leu Gln His Arg Val Val Asp Gln Leu Gln Glu Gln
 355 360 365
 Phe Ala Ile Thr Leu Lys Ser Tyr Ile Glu Cys Asn Arg Pro Gln Pro
 370 375 380
 Ala His Arg Phe Leu Phe Leu Lys Ile Met Ala Met Leu Thr Glu Leu
 385 390 395 400
 Arg Ser Ile Asn Ala Gln His Thr Gln Arg Leu Leu Arg Ile Gln Asp
 405 410 415
 Ile His Pro Phe Ala Thr Pro Leu Met Gln Glu Leu Phe Gly Ile Thr
 420 425 430
 Gly Ser

【0068】

<:210>: 2

<:211>: 457

<:212>: PRT

<:213>: Homo sapiens

<:400>: 2

Val Asp Pro Arg Gly Glu Val Gly Ala Lys Asn Leu Pro Pro Ser Ser
 1 5 10 15
 Pro Arg Gly Pro Glu Ala Asn Leu Glu Val Arg Pro Lys Glu Ser Trp
 20 25 30
 Asn His Ala Asp Phe Val His Cys Glu Asp Thr Glu Ser Val Pro Gly
 35 40 45
 Lys Pro Ser Val Asn Ala Asp Glu Glu Val Gly Gly Pro Gln Ile Cys
 50 55 60
 Arg Val Cys Gly Asp Lys Ala Thr Gly Tyr His Phe Asn Val Met Thr
 65 70 75 80
 Cys Glu Gly Cys Lys Gly Phe Phe Arg Arg Ala Met Lys Arg Asn Ala
 85 90 95
 Arg Leu Arg Cys Pro Phe Arg Lys Gly Ala Cys Glu Ile Thr Arg Lys
 100 105 110
 Thr Arg Arg Gln Cys Gln Ala Cys Arg Leu Arg Lys Cys Leu Glu Ser
 115 120 125

Gly Met Lys Lys Glu Met Ile Met Ser Asp Glu Ala Val Glu Glu Arg
 130 135 140
 Arg Ala Leu Ile Lys Arg Lys Lys Ser Glu Arg Thr Gly Thr Gln Pro
 145 150 155 160
 Leu Gly Val Gln Gly Leu Thr Glu Glu Gln Arg Met Met Ile Arg Glu
 165 170 175
 Leu Met Asp Ala Gln Met Lys Thr Phe Asp Thr Thr Phe Ser His Phe
 180 185 190
 Lys Asn Phe Arg Leu Pro Gly Val Leu Ser Ser Gly Cys Glu Leu Pro
 195 200 205
 Glu Ser Leu Gln Ala Pro Ser Arg Glu Glu Ala Ala Lys Trp Ser Gln
 210 215 220
 Val Arg Lys Asp Leu Cys Ser Leu Lys Val Ser Leu Gln Leu Arg Gly
 225 230 235 240
 Glu Asp Gly Ser Val Trp Asn Tyr Lys Pro Pro Ala Asp Ser Gly Gly
 245 250 255
 Lys Glu Ile Phe Ser Leu Leu Pro His Met Ala Asp Met Ser Thr Tyr
 260 265 270
 Met Phe Lys Gly Ile Ile Ser Phe Ala Lys Val Ile Ser Tyr Phe Arg
 275 280 285
 Asp Leu Pro Ile Glu Asp Gln Ile Ser Leu Leu Lys Gly Ala Ala Phe
 290 295 300
 Glu Leu Cys Gln Leu Arg Phe Asn Thr Val Phe Asn Ala Glu Thr Gly
 305 310 315 320
 Thr Trp Glu Cys Gly Arg Leu Ser Tyr Cys Leu Glu Asp Thr Ala Gly
 325 330 335
 Gly Phe Gln Gln Leu Leu Glu Pro Met Leu Lys Phe His Tyr Met
 340 345 350
 Leu Lys Lys Leu Gln Leu His Glu Glu Glu Tyr Val Leu Met Gln Ala
 355 360 365
 Ile Ser Leu Phe Ser Pro Asp Arg Pro Gly Val Leu Gln His Arg Val
 370 375 380
 Val Asp Gln Leu Gln Glu Gln Phe Ala Ile Thr Leu Lys Ser Tyr Ile
 385 390 395 400
 Glu Cys Asn Arg Pro Gln Pro Ala His Arg Phe Leu Phe Leu Lys Ile
 405 410 415
 Met Ala Met Leu Thr Glu Leu Arg Ser Ile Asn Ala Gln His Thr Gln
 420 425 430
 Arg Leu Leu Arg Ile Gln Asp Ile His Pro Phe Ala Thr Pro Leu Met
 435 440 445
 Gln Glu Leu Phe Gly Ile Thr Gly Ser
 450 455

【0069】

<:210>: 3

<:211>: 473

<:212>: PRT

<:213>: Homo sapiens

<:400>: 3

Met Thr Val Thr Arg Thr His His Phe Lys Glu Gly Ser Leu Arg Ala

1

5

10

15

Pro Ala Ile Pro Leu His Ser Ala Ala Ala Glu Leu Ala Ser Asn His
 20 25 30
 Pro Arg Gly Pro Glu Ala Asn Leu Glu Val Arg Pro Lys Glu Ser Trp
 35 40 45
 Asn His Ala Asp Phe Val His Cys Glu Asp Thr Glu Ser Val Pro Gly
 50 55 60
 Lys Pro Ser Val Asn Ala Asp Glu Glu Val Gly Gly Pro Gln Ile Cys
 65 70 75 80
 Arg Val Cys Gly Asp Lys Ala Thr Gly Tyr His Phe Asn Val Met Thr
 85 90 95
 Cys Glu Gly Cys Lys Gly Phe Phe Arg Arg Ala Met Lys Arg Asn Ala
 100 105 110
 Arg Leu Arg Cys Pro Phe Arg Lys Gly Ala Cys Glu Ile Thr Arg Lys
 115 120 125
 Thr Arg Arg Gln Cys Gln Ala Cys Arg Leu Arg Lys Cys Leu Glu Ser
 130 135 140
 Gly Met Lys Lys Glu Met Ile Met Ser Asp Glu Ala Val Glu Glu Arg
 145 150 155 160
 Arg Ala Leu Ile Lys Arg Lys Lys Ser Glu Arg Thr Gly Thr Gln Pro
 165 170 175
 Leu Gly Val Gln Gly Leu Thr Glu Glu Gln Arg Met Met Ile Arg Glu
 180 185 190
 Leu Met Asp Ala Gln Met Lys Thr Phe Asp Thr Thr Phe Ser His Phe
 195 200 205
 Lys Asn Phe Arg Leu Pro Gly Val Leu Ser Ser Gly Cys Glu Leu Pro
 210 215 220
 Glu Ser Leu Gln Ala Pro Ser Arg Glu Glu Ala Ala Lys Trp Ser Gln
 225 230 235 240
 Val Arg Lys Asp Leu Cys Ser Leu Lys Val Ser Leu Gln Leu Arg Gly
 245 250 255
 Glu Asp Gly Ser Val Trp Asn Tyr Lys Pro Pro Ala Asp Ser Gly Gly
 260 265 270
 Lys Glu Ile Phe Ser Leu Leu Pro His Met Ala Asp Met Ser Thr Tyr
 275 280 285
 Met Phe Lys Gly Ile Ile Ser Phe Ala Lys Val Ile Ser Tyr Phe Arg
 290 295 300
 Asp Leu Pro Ile Glu Asp Gln Ile Ser Leu Leu Lys Gly Ala Ala Phe
 305 310 315 320
 Glu Leu Cys Gln Leu Arg Phe Asn Thr Val Phe Asn Ala Glu Thr Gly
 325 330 335
 Thr Trp Glu Cys Gly Arg Leu Ser Tyr Cys Leu Glu Asp Thr Ala Gly
 340 345 350
 Gly Phe Gln Gln Leu Leu Leu Glu Pro Met Leu Lys Phe His Tyr Met
 355 360 365
 Leu Lys Lys Leu Gln Leu His Glu Glu Glu Tyr Val Leu Met Gln Ala
 370 375 380
 Ile Ser Leu Phe Ser Pro Asp Arg Pro Gly Val Leu Gln His Arg Val
 385 390 395 400
 Val Asp Gln Leu Gln Glu Gln Phe Ala Ile Thr Leu Lys Ser Tyr Ile

405 410 415
 Glu Cys Asn Arg Pro Gln Pro Ala His Arg Phe Leu Phe Leu Lys Ile
 420 425 430
 Met Ala Met Leu Thr Glu Leu Arg Ser Ile Asn Ala Gln His Thr Gln
 435 440 445
 Arg Leu Leu Arg Ile Gln Asp Ile His Pro Phe Ala Thr Pro Leu Met
 450 455 460
 Gln Glu Leu Phe Gly Ile Thr Gly Ser
 465 470

【0070】

<:210>: 4
 <:211>: 479
 <:212>: PRT
 <:213>: Homo sapiens
 <:400>: 4
 Met Ser Gly Pro Arg Val Ser Gln Phe Lys Met Val Asn Tyr Ser Tyr
 1 5 10 15
 Asp Glu Asp Leu Glu Glu Leu Cys Pro Val Cys Gly Asp Lys Val Ser
 20 25 30
 Gly Tyr His Tyr Gly Leu Leu Thr Cys Glu Ser Cys Lys Gly Phe Phe
 35 40 45
 Lys Arg Thr Val Gln Asn Asn Lys Arg Tyr Thr Cys Ile Glu Asn Gln
 50 55 60
 Asn Cys Gln Ile Asp Lys Thr Gln Arg Lys Arg Cys Pro Tyr Cys Arg
 65 70 75 80
 Phe Gln Lys Cys Leu Ser Val Gly Met Lys Leu Glu Ala Val Arg Ala
 85 90 95
 Asp Arg Met Arg Gly Gly Arg Asn Lys Phe Gly Pro Met Tyr Lys Arg
 100 105 110

 Asp Arg Ala Leu Lys Gln Gln Lys Lys Ala Leu Ile Arg Ala Asn Gly
 115 120 125
 Leu Lys Leu Glu Ala Met Ser Gln Val Ile Gln Ala Met Pro Ser Asp
 130 135 140
 Leu Thr Ile Ser Ser Ala Ile Gln Asn Ile His Ser Ala Ser Lys Gly
 145 150 155 160
 Leu Pro Leu Asn His Ala Ala Leu Pro Pro Thr Asp Tyr Asp Arg Ser
 165 170 175
 Pro Phe Val Thr Ser Pro Ile Ser Met Thr Met Pro Pro His Gly Ser
 180 185 190
 Leu Gln Gly Tyr Gln Thr Tyr Gly His Phe Pro Ser Arg Ala Ile Lys
 195 200 205
 Ser Glu Tyr Pro Asp Pro Tyr Thr Ser Ser Pro Glu Ser Ile Met Gly
 210 215 220
 Tyr Ser Tyr Met Asp Ser Tyr Gln Thr Ser Ser Pro Ala Ser Ile Pro
 225 230 235 240
 His Leu Ile Leu Glu Leu Leu Lys Cys Glu Pro Asp Glu Pro Gln Val
 245 250 255
 Gln Ala Lys Ile Met Ala Tyr Leu Gln Gln Glu Gln Ala Asn Arg Ser
 260 265 270

Lys His Glu Lys Leu Ser Thr Phe Gly Leu Met Cys Lys Met Ala Asp
 275 280 285
 Gln Thr Leu Phe Ser Ile Val Glu Trp Ala Arg Ser Ser Ile Phe Phe
 290 295 300
 Arg Glu Leu Lys Val Asp Asp Gln Met Lys Leu Leu Gln Asn Cys Trp
 305 310 315 320
 Ser Glu Leu Leu Ile Leu Asp His Ile Tyr Arg Gln Val Val His Gly
 325 330 335
 Lys Glu Gly Ser Ile Phe Leu Val Thr Gly Gln Gln Val Asp Tyr Ser
 340 345 350
 Ile Ile Ala Ser Gln Ala Gly Ala Thr Leu Asn Asn Leu Met Ser His
 355 360 365
 Ala Gln Glu Leu Val Ala Lys Leu Arg Ser Leu Gln Phe Asp Gln Arg
 370 375 380
 Glu Phe Val Cys Leu Lys Phe Leu Val Leu Phe Ser Leu Asp Val Lys
 385 390 395 400
 Asn Leu Glu Asn Phe Gln Leu Val Glu Gly Val Gln Glu Gln Val Asn
 405 410 415
 Ala Ala Leu Leu Asp Tyr Thr Met Cys Asn Tyr Pro Gln Gln Thr Glu
 420 425 430
 Lys Phe Gly Gln Leu Leu Leu Arg Leu Pro Glu Ile Arg Ala Ile Ser
 435 440 445
 Met Gln Ala Glu Glu Tyr Leu Tyr Tyr Lys His Leu Asn Gly Asp Val
 450 455 460
 Pro Tyr Asn Asn Leu Leu Ile Glu Met Leu His Ala Lys Arg Ala
 465 470 475

【0071】

<:210>: 5
 <:211>: 495
 <:212>: PRT
 <:213>: Homo sapiens
 <:400>: 5
 Met Ser Ser Asn Ser Asp Thr Gly Asp Leu Gln Glu Ser Leu Lys His
 1 5 10 15
 Gly Leu Thr Pro Ile Val Ser Gln Phe Lys Met Val Asn Tyr Ser Tyr
 20 25 30
 Asp Glu Asp Leu Glu Glu Leu Cys Pro Val Cys Gly Asp Lys Val Ser
 35 40 45
 Gly Tyr His Tyr Gly Leu Leu Thr Cys Glu Ser Cys Lys Gly Phe Phe
 50 55 60
 Lys Arg Thr Val Gln Asn Lys Arg Tyr Thr Cys Ile Glu Asn Gln
 65 70 75 80
 Asn Cys Gln Ile Asp Lys Thr Gln Arg Lys Arg Cys Pro Tyr Cys Arg
 85 90 95
 Phe Gln Lys Cys Leu Ser Val Gly Met Lys Leu Glu Ala Val Arg Ala
 100 105 110
 Asp Arg Met Arg Gly Gly Arg Asn Lys Phe Gly Pro Met Tyr Lys Arg
 115 120 125
 Asp Arg Ala Leu Lys Gln Gln Lys Lys Ala Leu Ile Arg Ala Asn Gly
 130 135 140

Leu Lys Leu Glu Ala Met Ser Gln Val Ile Gln Ala Met Pro Ser Asp
 145 150 155 160
 Leu Thr Ile Ser Ser Ala Ile Gln Asn Ile His Ser Ala Ser Lys Gly
 165 170 175
 Leu Pro Leu Asn His Ala Ala Leu Pro Pro Thr Asp Tyr Asp Arg Ser
 180 185 190
 Pro Phe Val Thr Ser Pro Ile Ser Met Thr Met Pro Pro His Gly Ser
 195 200 205

 Leu Gln Gly Tyr Gln Thr Tyr Gly His Phe Pro Ser Arg Ala Ile Lys
 210 215 220
 Ser Glu Tyr Pro Asp Pro Tyr Thr Ser Ser Pro Glu Ser Ile Met Gly
 225 230 235 240
 Tyr Ser Tyr Met Asp Ser Tyr Gln Thr Ser Ser Pro Ala Ser Ile Pro
 245 250 255
 His Leu Ile Leu Glu Leu Leu Lys Cys Glu Pro Asp Glu Pro Gln Val
 260 265 270
 Gln Ala Lys Ile Met Ala Tyr Leu Gln Gln Glu Gln Ala Asn Arg Ser
 275 280 285
 Lys His Glu Lys Leu Ser Thr Phe Gly Leu Met Cys Lys Met Ala Asp
 290 295 300
 Gln Thr Leu Phe Ser Ile Val Glu Trp Ala Arg Ser Ser Ile Phe Phe
 305 310 315 320
 Arg Glu Leu Lys Val Asp Asp Gln Met Lys Leu Leu Gln Asn Cys Trp
 325 330 335
 Ser Glu Leu Leu Ile Leu Asp His Ile Tyr Arg Gln Val Val His Gly
 340 345 350
 Lys Glu Gly Ser Ile Phe Leu Val Thr Gly Gln Gln Val Asp Tyr Ser
 355 360 365
 Ile Ile Ala Ser Gln Ala Gly Ala Thr Leu Asn Asn Leu Met Ser His
 370 375 380
 Ala Gln Glu Leu Val Ala Lys Leu Arg Ser Leu Gln Phe Asp Gln Arg
 385 390 395 400
 Glu Phe Val Cys Leu Lys Phe Leu Val Leu Phe Ser Leu Asp Val Lys
 405 410 415
 Asn Leu Glu Asn Phe Gln Leu Val Glu Gly Val Gln Glu Gln Val Asn
 420 425 430
 Ala Ala Leu Leu Asp Tyr Thr Met Cys Asn Tyr Pro Gln Gln Thr Glu
 435 440 445
 Lys Phe Gly Gln Leu Leu Leu Arg Leu Pro Glu Ile Arg Ala Ile Ser
 450 455 460
 Met Gln Ala Glu Glu Tyr Leu Tyr Tyr Lys His Leu Asn Gly Asp Val
 465 470 475 480
 Pro Tyr Asn Asn Leu Leu Ile Glu Met Leu His Ala Lys Arg Ala
 485 490 495

【0072】

<:210>: 6

<:211>: 1305

<:212>: DNA

<:213>: Homo sapiens

<:220>:

<:221>: CDS

<:222>: (1)..(1305)

<:400>: 6

```

ctg gag gtg aga ccc aaa gaa agc tgg aac cat gct gac ttt gta cac 48
Leu Glu Val Arg Pro Lys Glu Ser Trp Asn His Ala Asp Phe Val His
      1              5              10             15
tgt gag gac aca gag tct gtt cct gga aag ccc agt gtc aac gca gat 96
Cys Glu Asp Thr Glu Ser Val Pro Gly Lys Pro Ser Val Asn Ala Asp
              20              25              30
gag gaa gtc gga ggt ccc caa atc tgc cgt gta tgt ggg gac aag gcc 144
Glu Glu Val Gly Gly Pro Gln Ile Cys Arg Val Cys Gly Asp Lys Ala
              35              40              45
act ggc tat cac ttc aat gtc atg aca tgt gaa gga tgc aag ggc ttt 192
Thr Gly Tyr His Phe Asn Val Met Thr Cys Glu Gly Cys Lys Gly Phe
              50              55              60
ttc agg agg gcc atg aaa cgc aac gcc egg ctg agg tgc ccc ttc egg 240
Phe Arg Arg Ala Met Lys Arg Asn Ala Arg Leu Arg Cys Pro Phe Arg
              65              70              75              80
aag ggc gcc tgc gag atc acc cgg aag acc cgg cga cag tgc cag gcc 288
Lys Gly Ala Cys Glu Ile Thr Arg Lys Thr Arg Arg Gln Cys Gln Ala
              85              90              95
tgc cgc ctg cgc aag tgc ctg gag agc ggc atg aag aag gag atg atc 336
Cys Arg Leu Arg Lys Cys Leu Glu Ser Gly Met Lys Lys Glu Met Ile
              100             105             110
atg tcc gac gag gcc gtg gag gag agg cgg gcc ttg atc aag cgg aag 384
Met Ser Asp Glu Ala Val Glu Glu Arg Arg Ala Leu Ile Lys Arg Lys
              115             120             125
aaa agt gaa cgg aca ggg act cag cca ctg gga gtg cag ggg ctg aca 432
Lys Ser Glu Arg Thr Gly Thr Gln Pro Leu Gly Val Gln Gly Leu Thr
              130             135             140
gag gag cag cgg atg atg atc agg gag ctg atg gac gct cag atg aaa 480
Glu Glu Gln Arg Met Met Ile Arg Glu Leu Met Asp Ala Gln Met Lys
              145             150             155             160
acc ttt gac act acc ttc tcc cat ttc aag aat ttc cgg ctg cca ggg 528
Thr Phe Asp Thr Thr Phe Ser His Phe Lys Asn Phe Arg Leu Pro Gly
              165             170             175
gtg ctt agc agt ggc tgc gag ttg cca gag tct ctg cag gcc cca tgc 576
Val Leu Ser Ser Gly Cys Glu Leu Pro Glu Ser Leu Gln Ala Pro Ser
              180             185             190
agg gaa gaa gct gcc aag tgg agc cag gtc cgg aaa gat ctg tgc tct 624
Arg Glu Ala Ala Lys Trp Ser Gln Val Arg Lys Asp Leu Cys Ser
              195             200             205
ttg aag gtc tct ctg cag ctg cgg ggg gag gat ggc agt gtc tgg aac 672
Leu Lys Val Ser Leu Gln Leu Arg Gly Glu Asp Gly Ser Val Trp Asn
              210             215             220
tac aaa ccc cca gcc gac agt ggc ggg aaa gag atc ttc tcc ctg ctg 720
Tyr Lys Pro Pro Ala Asp Ser Gly Gly Lys Glu Ile Phe Ser Leu Leu
              225             230             235             240
ccc cac atg gct gac atg tca acc tac atg ttc aaa gcc atc atc agc 768

```

Pro His Met Ala Asp Met Ser Thr Tyr Met Phe Lys Gly Ile Ile Ser	
245 250 255	
ttt gcc aaa gtc atc tcc tac ttc agg gac ttg ccc atc gag gac cag	816
Phe Ala Lys Val Ile Ser Tyr Phe Arg Asp Leu Pro Ile Glu Asp Gln	
260 265 270	
atc tcc ctg ctg aag ggg gcc gct ttc gag ctg tgt caa ctg aga ttc	864
Ile Ser Leu Leu Lys Gly Ala Ala Phe Glu Leu Cys Gln Leu Arg Phe	
275 280 285	
aac aca gtg ttc aac gcg gag act gga acc tgg gag tgt ggc egg ctg	912
Asn Thr Val Phe Asn Ala Glu Thr Gly Thr Trp Glu Cys Gly Arg Leu	
290 295 300	
tcc tac tgc ttg gaa gac act gca ggt ggc ttc cag caa ctt cta ctg	960
Ser Tyr Cys Leu Glu Asp Thr Ala Gly Gly Phe Gln Gln Leu Leu Leu	
305 310 315 320	
gag ccc atg ctg aaa ttc cac tac atg ctg aag aag ctg cag ctg cat	1008
Glu Pro Met Leu Lys Phe His Tyr Met Leu Lys Lys Leu Gln Leu His	
325 330 335	
gag gag gag tat gtg ctg atg cag gcc atc tcc ctc ttc tcc cca gac	1056
Glu Glu Glu Tyr Val Leu Met Gln Ala Ile Ser Leu Phe Ser Pro Asp	
340 345 350	
cgc cca ggt gtg ctg cag cac cgc gtg gtg gac cag ctg cag gag caa	1104
Arg Pro Gly Val Leu Gln His Arg Val Val Asp Gln Leu Gln Glu Gln	
355 360 365	
ttc gcc att act ctg aag tcc tac att gaa tgc aat cgg ccc cag cct	1152
Phe Ala Ile Thr Leu Lys Ser Tyr Ile Glu Cys Asn Arg Pro Gln Pro	
370 375 380	
gct cat agg ttc ttg ttc ctg aag atc atg gct atg ctc acc gag ctc	1200
Ala His Arg Phe Leu Phe Leu Lys Ile Met Ala Met Leu Thr Glu Leu	
385 390 395 400	
cgc agc atc aat gct cag cac acc cag egg ctg ctg cgc atc cag gac	1248
Arg Ser Ile Asn Ala Gln His Thr Gln Arg Leu Leu Arg Ile Gln Asp	
405 410 415	
ata cac ccc ttt gct acg ccc ctc atg cag gag ttg ttc ggc atc aca	1296
Ile His Pro Phe Ala Thr Pro Leu Met Gln Glu Leu Phe Gly Ile Thr	
420 425 430	
ggt agc tga	1305
Gly Ser	
435	

【0073】

<:210>: 7

<:211>: 1374

<:212>: DNA

<:213>: Homo sapiens

<:220>:

<:221>: CDS

<:222>: (1)..(1374)

<:400>: 7

gtg gac ccc agg gga gaa gtc gga gca aag aac tta cca cca agc agt 48

Val Asp Pro Arg Gly Glu Val Gly Ala Lys Asn Leu Pro Pro Ser Ser

1	5	10	15	
cca aga ggc cca gaa gca aac ctg gag gtg aga ccc aaa gaa agc tgg	96			
Pro Arg Gly Pro Glu Ala Asn Leu Glu Val Arg Pro Lys Glu Ser Trp				
20	25	30		
aac cat gct gac ttt gta cac tgt gag gac aca gag tct gtt cct gga	144			
Asn His Ala Asp Phe Val His Cys Glu Asp Thr Glu Ser Val Pro Gly				
35	40	45		
aag ccc agt gtc aac gca gat gag gaa gtc gga ggt ccc caa atc tgc	192			
Lys Pro Ser Val Asn Ala Asp Glu Glu Val Gly Gly Pro Gln Ile Cys				
50	55	60		
cgt gta tgt ggg gac aag gcc act ggc tat cac ttc aat gtc atg aca	240			
Arg Val Cys Gly Asp Lys Ala Thr Gly Tyr His Phe Asn Val Met Thr				
65	70	75	80	
tgt gaa gga tgc aag ggc ttt ttc agg agg gcc atg aaa cgc aac gcc	288			
Cys Glu Gly Cys Lys Gly Phe Phe Arg Arg Ala Met Lys Arg Asn Ala				
85	90	95		
cgg ctg agg tgc ccc ttc cgg aag ggc gcc tgc gag atc acc cgg aag	336			
Arg Leu Arg Cys Pro Phe Arg Lys Gly Ala Cys Glu Ile Thr Arg Lys				
100	105	110		
acc cgg cga cag tgc cag gcc tgc cgc ctg cgc aag tgc ctg gag agc	384			
Thr Arg Arg Gln Cys Gln Ala Cys Arg Leu Arg Lys Cys Leu Glu Ser				
115	120	125		
ggc atg aag aag gag atg atc atg tcc gac gag gcc gtg gag gag agg	432			
Gly Met Lys Lys Glu Met Ile Met Ser Asp Glu Ala Val Glu Glu Arg				
130	135	140		
cgg gcc ttg atc aag cgg aag aaa agt gaa cgg aca ggg act cag cca	480			
Arg Ala Leu Ile Lys Arg Lys Lys Ser Glu Arg Thr Gly Thr Gln Pro				
145	150	155	160	
ctg gga gtg cag ggg ctg aca gag gag cag cgg atg atg atc agg gag	528			
Leu Gly Val Gln Gly Leu Thr Glu Glu Gln Arg Met Met Ile Arg Glu				
165	170	175		
ctg atg gac gct cag atg aaa acc ttt gac act acc ttc tcc cat ttc	576			
Leu Met Asp Ala Gln Met Lys Thr Phe Asp Thr Thr Phe Ser His Phe				
180	185	190		
aag aat ttc cgg ctg cca ggg gtg ctt agc agt ggc tgc gag ttg cca	624			
Lys Asn Phe Arg Leu Pro Gly Val Leu Ser Ser Gly Cys Glu Leu Pro				
195	200	205		
gag tct ctg cag gcc cca tgc agg gaa gaa gct gcc aag tgg agc cag	672			
Glu Ser Leu Gln Ala Pro Ser Arg Glu Glu Ala Ala Lys Trp Ser Gln				
210	215	220		
gtc cgg aaa gat ctg tgc tct ttg aag gtc tct ctg cag ctg cgg ggg	720			
Val Arg Lys Asp Leu Cys Ser Leu Lys Val Ser Leu Gln Leu Arg Gly				
225	230	235	240	
gag gat ggc agt gtc tgg aac tac aaa ccc cca gcc gac agt ggc ggg	768			
Glu Asp Gly Ser Val Trp Asn Tyr Lys Pro Pro Ala Asp Ser Gly Gly				
245	250	255		
aaa gag atc ttc tcc ctg ctg ccc cac atg gct gac atg tca acc tac	816			
Lys Glu Ile Phe Ser Leu Leu Pro His Met Ala Asp Met Ser Thr Tyr				
260	265	270		
atg ttc aaa ggc atc atc agc ttt gcc aaa gtc atc tcc tac ttc agg	864			

```

Met Phe Lys Gly Ile Ile Ser Phe Ala Lys Val Ile Ser Tyr Phe Arg
      275              280              285
gac ttg ccc atc gag gac cag atc tcc ctg ctg aag ggg gcc gct ttc 912
Asp Leu Pro Ile Glu Asp Gln Ile Ser Leu Leu Lys Gly Ala Ala Phe
      290              295              300
gag ctg tgt caa ctg aga ttc aac aca gtg ttc aac gcg gag act gga 960
Glu Leu Cys Gln Leu Arg Phe Asn Thr Val Phe Asn Ala Glu Thr Gly
      305              310              315              320
acc tgg gag tgt ggc cgg ctg tcc tac tgc ttg gaa gac act gca ggt 1008
Thr Trp Glu Cys Gly Arg Leu Ser Tyr Cys Leu Glu Asp Thr Ala Gly
      325              330              335
ggc ttc cag caa ctt cta ctg gag ccc atg ctg aaa ttc cac tac atg 1056
Gly Phe Gln Gln Leu Leu Leu Glu Pro Met Leu Lys Phe His Tyr Met
      340              345              350
ctg aag aag ctg cag ctg cat gag gag gag tat gtg ctg atg cag gcc 1104
Leu Lys Lys Leu Gln Leu His Glu Glu Glu Tyr Val Leu Met Gln Ala
      355              360              365
atc tcc ctc ttc tcc cca gac cgc cca ggt gtg ctg cag cac cgc gtg 1152
Ile Ser Leu Phe Ser Pro Asp Arg Pro Gly Val Leu Gln His Arg Val
      370              375              380
gtg gac cag ctg cag gag caa ttc gcc att act ctg aag tcc tac att 1200
Val Asp Gln Leu Gln Glu Gln Phe Ala Ile Thr Leu Lys Ser Tyr Ile
      385              390              395              400
gaa tgc aat cgg ccc cag cct gct cat agg ttc ttg ttc ctg aag atc 1248
Glu Cys Asn Arg Pro Gln Pro Ala His Arg Phe Leu Phe Leu Lys Ile
      405              410              415
atg gct atg ctc acc gag ctc cgc agc atc aat gct cag cac acc cag 1296
Met Ala Met Leu Thr Glu Leu Arg Ser Ile Asn Ala Gln His Thr Gln
      420              425              430
cgg ctg ctg cgc atc cag gac ata cac ccc ttt gct acg ccc ctc atg 1344
Arg Leu Leu Arg Ile Gln Asp Ile His Pro Phe Ala Thr Pro Leu Met
      435              440              445
cag gag ttg ttc ggc atc aca ggt agc tga 1374
Gln Glu Leu Phe Gly Ile Thr Gly Ser
      450              455

```

【0074】

<:210>: 8

<:211>: 1422

<:212>: DNA

<:213>: Homo sapiens

<:220>:

<:221>: CDS

<:222>: (1) .. (1422)

<:400>: 8

atg aca gtc acc agg act cac cac ttc aag gag ggg tcc ctc aga gca 48

Met Thr Val Thr Arg Thr His His Phe Lys Glu Gly Ser Leu Arg Ala

1

5

10

15

cct gcc ata ccc ctg cac agt gct gcg gct gag ttg gct tca aac cat 96

Pro Ala Ile Pro Leu His Ser Ala Ala Ala Glu Leu Ala Ser Asn His

cca	aga	ggc	cca	gaa	gca	aac	ctg	gag	gtg	aga	ccc	aaa	gaa	agc	tgg	144
Pro	Arg	Gly	Pro	Glu	Ala	Asn	Leu	Glu	Val	Arg	Pro	Lys	Glu	Ser	Trp	
		35					40				45					
aac	cat	gct	gac	ttt	gta	cac	tgt	gag	gac	aca	gag	tct	gtt	cct	gga	192
Asn	His	Ala	Asp	Phe	Val	His	Cys	Glu	Asp	Thr	Glu	Ser	Val	Pro	Gly	
		50					55				60					
aag	ccc	agt	gtc	aac	gca	gat	gag	gaa	gtc	gga	ggc	ccc	caa	atc	tgc	240
Lys	Pro	Ser	Val	Asn	Ala	Asp	Glu	Glu	Val	Gly	Gly	Pro	Gln	Ile	Cys	
		65					70				75				80	
cgt	gta	tgt	ggg	gac	aag	gcc	act	ggc	tat	cac	ttc	aat	gtc	atg	aca	288
Arg	Val	Cys	Gly	Asp	Lys	Ala	Thr	Gly	Tyr	His	Phe	Asn	Val	Met	Thr	
			85				90				95					
tgt	gaa	gga	tgc	aag	ggc	ttt	ttc	agg	agg	gcc	atg	aaa	cgc	aac	gcc	336
Cys	Glu	Gly	Cys	Lys	Gly	Phe	Phe	Arg	Arg	Ala	Met	Lys	Arg	Asn	Ala	
			100				105				110					
cgg	ctg	agg	tgc	ccc	ttc	cgg	aag	ggc	gcc	tgc	gag	atc	acc	cgg	aag	384
Arg	Leu	Arg	Cys	Pro	Phe	Arg	Lys	Gly	Ala	Cys	Glu	Ile	Thr	Arg	Lys	
			115				120				125					
acc	cgg	cga	cag	tgc	cag	gcc	tgc	cgc	ctg	cgc	aag	tgc	ctg	gag	agc	432
Thr	Arg	Arg	Gln	Cys	Gln	Ala	Cys	Arg	Leu	Arg	Lys	Cys	Leu	Glu	Ser	
			130				135				140					
ggc	atg	aag	aag	gag	atg	atc	atg	tcg	gac	gag	gcc	gtg	gag	gag	agg	480
Gly	Met	Lys	Lys	Glu	Met	Ile	Met	Ser	Asp	Glu	Ala	Val	Glu	Glu	Arg	
			145				150				155				160	
cgg	gcc	ttg	atc	aag	cgg	aag	aaa	agt	gaa	cgg	aca	ggg	act	cag	cca	528
Arg	Ala	Leu	Ile	Lys	Arg	Lys	Lys	Ser	Glu	Arg	Thr	Gly	Thr	Gln	Pro	
			165				170				175					
ctg	gga	gtg	cag	ggg	ctg	aca	gag	gag	cag	cgg	atg	atg	atc	agg	gag	576
Leu	Gly	Val	Gln	Gly	Leu	Thr	Glu	Glu	Gln	Arg	Met	Met	Ile	Arg	Glu	
			180				185				190					
ctg	atg	gac	gct	cag	atg	aaa	acc	ttt	gac	act	acc	ttc	tcg	cat	ttc	624
Leu	Met	Asp	Ala	Gln	Met	Lys	Thr	Phe	Asp	Thr	Thr	Phe	Ser	His	Phe	
			195				200				205					
aag	aat	ttc	cgg	ctg	cca	ggg	gtg	ctt	agc	agt	ggc	tgc	gag	ttg	cca	672
Lys	Asn	Phe	Arg	Leu	Pro	Gly	Val	Leu	Ser	Ser	Gly	Cys	Glu	Leu	Pro	
			210				215				220					
gag	tct	ctg	cag	gcc	cca	tcg	agg	gaa	gaa	gct	gcc	aag	tgg	agc	cag	720
Glu	Ser	Leu	Gln	Ala	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Ala	Ala	Lys	Trp	Ser	Gln	
			225				230				235				240	
gtc	cgg	aaa	gat	ctg	tgc	tct	ttg	aag	gtc	tct	ctg	cag	ctg	cgg	ggg	768
Val	Arg	Lys	Asp	Leu	Cys	Ser	Leu	Lys	Val	Ser	Leu	Gln	Leu	Arg	Gly	
			245				250				255					
gag	gat	ggc	agt	gtc	tgg	aac	tac	aaa	ccc	cca	gcc	gac	agt	ggc	ggg	816
Glu	Asp	Gly	Ser	Val	Trp	Asn	Tyr	Lys	Pro	Pro	Ala	Asp	Ser	Gly	Gly	
			260				265				270					
aaa	gag	atc	ttc	tcg	ctg	ccc	cac	atg	gct	gac	atg	tca	acc	tac		864
Lys	Glu	Ile	Phe	Ser	Leu	Leu	Pro	His	Met	Ala	Asp	Met	Ser	Thr	Tyr	
			275				280				285					
atg	ttc	aaa	ggc	atc	atc	agc	ttt	gcc	aaa	gtc	atc	tcg	tac	ttc	agg	912

Met Phe Lys Gly Ile Ile Ser Phe Ala Lys Val Ile Ser Tyr Phe Arg
 290 295 300
 gag ttg ccc atc gag gac cag atc tcc ctg ctg aag ggg gcc gct ttc 960
 Asp Leu Pro Ile Glu Asp Gln Ile Ser Leu Leu Lys Gly Ala Ala Phe
 305 310 315 320
 gag ctg tgt caa ctg aga ttc aac aca gtg ttc aac gcg gag act gga 1008
 Glu Leu Cys Gln Leu Arg Phe Asn Thr Val Phe Asn Ala Glu Thr Gly
 325 330 335
 acc tgg gag tgt ggc cgg ctg tcc tac tgc ttg gaa gac act gca ggt 1056
 Thr Trp Glu Cys Gly Arg Leu Ser Tyr Cys Leu Glu Asp Thr Ala Gly
 340 345 350
 ggc ttc cag caa ctt cta ctg gag ccc atg ctg aaa ttc cac tac atg 1104
 Gly Phe Gln Gln Leu Leu Leu Glu Pro Met Leu Lys Phe His Tyr Met
 355 360 365
 ctg aag aag ctg cag ctg cat gag gag gag tat gtg ctg atg cag gcc 1152
 Leu Lys Lys Leu Gln Leu His Glu Glu Glu Tyr Val Leu Met Gln Ala
 370 375 380
 atc tcc ctc ttc tcc cca gac cgc cca ggt gtg ctg cag cac cgc gtg 1200
 Ile Ser Leu Phe Ser Pro Asp Arg Pro Gly Val Leu Gln His Arg Val
 385 390 395 400
 gtg gac cag ctg cag gag caa ttc gcc att act ctg aag tcc tac att 1248
 Val Asp Gln Leu Gln Glu Gln Phe Ala Ile Thr Leu Lys Ser Tyr Ile
 405 410 415
 gaa tgc aat cgg ccc cag cct gct cat agg ttc ttg ttc ctg aag atc 1296
 Glu Cys Asn Arg Pro Gln Pro Ala His Arg Phe Leu Phe Leu Lys Ile
 420 425 430
 atg gct atg ctc acc gag ctc cgc agc atc aat gct cag cac acc cag 1344
 Met Ala Met Leu Thr Glu Leu Arg Ser Ile Asn Ala Gln His Thr Gln
 435 440 445
 cgg ctg ctg cgc atc cag gac ata cac ccc ttt gct acg ccc ctc atg 1392
 Arg Leu Leu Arg Ile Gln Asp Ile His Pro Phe Ala Thr Pro Leu Met
 450 455 460
 cag gag ttg ttc ggc atc aca ggt agc tga 1422
 Gln Glu Leu Phe Gly Ile Thr Gly Ser
 465 470

【0075】

<:210>: 9

<:211>: 1440

<:212>: DNA

<:213>: Homo sapiens

<:220>:

<:221>: CDS

<:222>: (1) .. (1440)

<:400>: 9

atg tgg ggt ccc cga gtg tct caa ttt aaa atg gtg aat tac tcc tat 48

Met Ser Gly Pro Arg Val Ser Gln Phe Lys Met Val Asn Tyr Ser Tyr

1

5

10

15

gat gaa gat ctg gaa gag ctt tgt ccc gtg tgt gga gat aaa gtg tct 96

Asp Glu Asp Leu Glu Glu Leu Cys Pro Val Cys Gly Asp Lys Val Ser

20	25	30	
ggg tac cat tat ggg ctc ctc acc tgt gaa agc tgc aag gga ttt ttt	144		
Gly Tyr His Tyr Gly Leu Leu Thr Cys Glu Ser Cys Lys Gly Phe Phe			
35	40	45	
aag cga aca gtc caa aat aat aaa agg tac aca tgt ata gaa aac cag	192		
Lys Arg Thr Val Gln Asn Asn Lys Arg Tyr Thr Cys Ile Glu Asn Gln			
50	55	60	
aac tgc caa att gac aaa aca cag aga aag cgt tgt cct tac tgt cgt	240		
Asn Cys Gln Ile Asp Lys Thr Gln Arg Lys Arg Cys Pro Tyr Cys Arg			
65	70	75	80
ttt caa aaa tgt cta agt gtt gga atg aag cta gaa gct gta agg gcc	288		
Phe Gln Lys Cys Leu Ser Val Gly Met Lys Leu Glu Ala Val Arg Ala			
85	90	95	
gac cga atg cgt gga gga agg aat aag ttt ggg cca atg tac aag aga	336		
Asp Arg Met Arg Gly Gly Arg Asn Lys Phe Gly Pro Met Tyr Lys Arg			
100	105	110	
gac agg gcc ctg aag caa cag aaa aaa gcc ctc atc cga gcc aat gga	384		
Asp Arg Ala Leu Lys Gln Gln Lys Lys Ala Leu Ile Arg Ala Asn Gly			
115	120	125	
ctt aag cta gaa gcc atg tct cag gtg atc caa gct atg ccc tct gac	432		
Leu Lys Leu Glu Ala Met Ser Gln Val Ile Gln Ala Met Pro Ser Asp			
130	135	140	
ctg acc att tcc tct gca att caa aac atc cac tct gcc tcc aaa ggc	480		
Leu Thr Ile Ser Ser Ala Ile Gln Asn Ile His Ser Ala Ser Lys Gly			
145	150	155	160
cta cct ctg aac cat gct gcc ttg cct cct aca gac tat gac aga agt	528		
Leu Pro Leu Asn His Ala Ala Leu Pro Pro Thr Asp Tyr Asp Arg Ser			
165	170	175	
ccc ttt gta aca tcc ccc att agc atg aca atg ccc cct cac ggc agc	576		
Pro Phe Val Thr Ser Pro Ile Ser Met Thr Met Pro Pro His Gly Ser			
180	185	190	
ctg caa ggt tac caa aca tat ggc cac ttt cct agc cgg gcc atc aag	624		
Leu Gln Gly Tyr Gln Thr Tyr Gly His Phe Pro Ser Arg Ala Ile Lys			
195	200	205	
tct gag tac cca gac ccc tat acc agc tca ccc gag tcc ata atg ggc	672		
Ser Glu Tyr Pro Asp Pro Tyr Thr Ser Ser Pro Glu Ser Ile Met Gly			
210	215	220	
tat tca tat atg gat agt tac cag acg agc tct cca gca agc atc cca	720		
Tyr Ser Tyr Met Asp Ser Tyr Gln Thr Ser Ser Pro Ala Ser Ile Pro			
225	230	235	240
cat ctg ata ctg gaa ctt ttg aag tgt gag cca gat gag cct caa gtc	768		
His Leu Ile Leu Glu Leu Leu Lys Cys Glu Pro Asp Glu Pro Gln Val			
245	250	255	
cag gct aaa atc atg gcc tat ttg cag caa gag cag gct aac cga agc	816		
Gln Ala Lys Ile Met Ala Tyr Leu Gln Gln Glu Gln Ala Asn Arg Ser			
260	265	270	
aag cac gaa aag ctg agc acc ttt ggg ctt atg tgc aaa atg gca gat	864		
Lys His Glu Lys Leu Ser Thr Phe Gly Leu Met Cys Lys Met Ala Asp			
275	280	285	

```

caa act ctc ttc tcc att gtc gag tgg gcc agg agt agt atc ttc ttc 912
Gln Thr Leu Phe Ser Ile Val Glu Trp Ala Arg Ser Ser Ile Phe Phe
    290                295                300
aga gaa ctt aag gtt gat gac caa atg aag ctg ctt cag aac tgc tgg 960
Arg Glu Leu Lys Val Asp Asp Gln Met Lys Leu Leu Gln Asn Cys Trp
    305                310                315                320
agt gag ctc tta atc ctc gac cac att tac cga caa gtg gta cat gga 1008
Ser Glu Leu Leu Ile Leu Asp His Ile Tyr Arg Gln Val Val His Gly
    325                330                335
aag gaa gga tcc atc ttc ctg gtt act ggg caa caa gtg gac tat tcc 1056
Lys Glu Gly Ser Ile Phe Leu Val Thr Gly Gln Gln Val Asp Tyr Ser
    340                345                350
ata ata gca tca caa gcc gga gcc acc ctc aac aac ctc atg agt cat 1104
Ile Ile Ala Ser Gln Ala Gly Ala Thr Leu Asn Asn Leu Met Ser His
    355                360                365
gca cag gag tta gtg gca aaa ctt cgt tct ctc cag ttt gat caa cga 1152
Ala Gln Glu Leu Val Ala Lys Leu Arg Ser Leu Gln Phe Asp Gln Arg
    370                375                380
gag ttc gta tgt ctg aaa ttc ttg gtg ctc ttt agt tta gat gtc aaa 1200
Glu Phe Val Cys Leu Lys Phe Leu Val Leu Phe Ser Leu Asp Val Lys
    385                390                395                400
aac ctt gaa aac ttc cag ctg gta gaa ggt gtc cag gaa caa gtc aat 1248
Asn Leu Glu Asn Phe Gln Leu Val Glu Gly Val Gln Glu Gln Val Asn
    405                410                415
gcc gcc ctg ctg gac tac aca atg tgt aac tac ccg cag cag aca gag 1296
Ala Ala Leu Leu Asp Tyr Thr Met Cys Asn Tyr Pro Gln Gln Thr Glu
    420                425                430
aaa ttt gga cag cta ctt ctt cga cta ccc gaa atc cgg gcc atc agt 1344
Lys Phe Gly Gln Leu Leu Leu Arg Leu Pro Glu Ile Arg Ala Ile Ser
    435                440                445
atg cag gct gaa gaa tac ctc tac tac aag cac ctg aat ggg gat gtg 1392
Met Gln Ala Glu Glu Tyr Leu Tyr Tyr Lys His Leu Asn Gly Asp Val
    450                455                460
ccc tat aat aac ctt ctc att gaa atg ttg cat gcc aaa aga gca taa 1440
Pro Tyr Asn Asn Leu Leu Ile Glu Met Leu His Ala Lys Arg Ala
    465                470                475                480

```

【0076】

<:210>: 10

<:211>: 1488

<:212>: DNA

<:213>: Homo sapiens

<:220>:

<:221>: CDS

<:222>: (1)..(1488)

<:400>: 10

```

atg tct tct aat tca gat act ggg gat tta caa gag tct tta aag cac 48
Met Ser Ser Asn Ser Asp Thr Gly Asp Leu Gln Glu Ser Leu Lys His
    1                5                10                15

```

```

gga ctt aca cct att gtg tct caa ttt aaa atg gtg aat tac tcc tat 96
Gly Leu Thr Pro Ile Val Ser Gln Phe Lys Met Val Asn Tyr Ser Tyr

```

20	25	30	
gat gaa gat ctg gaa gag ctt tgt ccc gtg tgt gga gat aaa gtg tct	144		
Asp Glu Asp Leu Glu Glu Leu Cys Pro Val Cys Gly Asp Lys Val Ser			
35	40	45	
ggg tac cat tat ggg ctc ctc acc tgt gaa agc tgc aag gga ttt ttt	192		
Gly Tyr His Tyr Gly Leu Leu Thr Cys Glu Ser Cys Lys Gly Phe Phe			
50	55	60	
aag cga aca gtc caa aat aat aaa agg tac aca tgt ata gaa aac cag	240		
Lys Arg Thr Val Gln Asn Asn Lys Arg Tyr Thr Cys Ile Glu Asn Gln			
65	70	75	80
nac tgc caa att gac aaa aca cag aga aag cgt tgt cct tac tgt cgt	288		
Asn Cys Gln Ile Asp Lys Thr Gln Arg Lys Arg Cys Pro Tyr Cys Arg			
85	90	95	
ttt caa aaa tgt cta agt gtt gga atg aag cta gaa get gta agg gcc	336		
Phe Gln Lys Cys Leu Ser Val Gly Met Lys Leu Glu Ala Val Arg Ala			
100	105	110	
gac cga atg cgt gga gga agg aat aag ttt ggg cca atg tac aag aga	384		
Asp Arg Met Arg Gly Gly Arg Asn Lys Phe Gly Pro Met Tyr Lys Arg			
115	120	125	
gac agg gcc ctg aag caa cag aaa aaa gcc ctc atc cga gcc aat gga	432		
Asp Arg Ala Leu Lys Gln Gln Lys Lys Ala Leu Ile Arg Ala Asn Gly			
130	135	140	
ctt aag cta gaa gcc atg tct cag gtg atc caa get atg ccc tct gac	480		
Leu Lys Leu Glu Ala Met Ser Gln Val Ile Gln Ala Met Pro Ser Asp			
145	150	155	160
ctg acc att tcc tct gca att caa aac atc cac tct gcc tcc aaa gcc	528		
Leu Thr Ile Ser Ser Ala Ile Gln Asn Ile His Ser Ala Ser Lys Gly			
165	170	175	
cta cct ctg aac cat get gcc ttg cct cct aca gac tat gac aga agt	576		
Leu Pro Leu Asn His Ala Ala Leu Pro Pro Thr Asp Tyr Asp Arg Ser			
180	185	190	
ccc ttt gta aca tcc ccc att agc atg aca atg ccc cct cac ggc agc	624		
Pro Phe Val Thr Ser Pro Ile Ser Met Thr Met Pro Pro His Gly Ser			
195	200	205	
ctg caa ggt tac caa aca tat ggc cac ttt cct agc egg gcc atc aag	672		
Leu Gln Gly Tyr Gln Thr Tyr Gly His Phe Pro Ser Arg Ala Ile Lys			
210	215	220	
tct gag tac cca gac ccc tat acc agc tca ccc gag tcc ata atg gcc	720		
Ser Glu Tyr Pro Asp Pro Tyr Thr Ser Ser Pro Glu Ser Ile Met Gly			
225	230	235	240
tat tca tat atg gat agt tac cag acg agc tct cca gca agc atc cca	768		
Tyr Ser Tyr Met Asp Ser Tyr Gln Thr Ser Ser Pro Ala Ser Ile Pro			
245	250	255	
cat ctg ata ctg gaa ctt ttg aag tgt gag cca gat gag cct caa gtc	816		
His Leu Ile Leu Glu Leu Leu Lys Cys Glu Pro Asp Glu Pro Gln Val			
260	265	270	
cag gct aaa atc atg gcc tat ttg cag caa gag cag gct aac cga agc	864		
Gln Ala Lys Ile Met Ala Tyr Leu Gln Gln Glu Gln Ala Asn Arg Ser			
275	280	285	
aag cac gaa aag ctg agc acc ttt ggg ctt atg tgc aaa atg gca gat	912		

Lys His Glu Lys Leu Ser Thr Phe Gly Leu Met Cys Lys Met Ala Asp
 290 295 300
 caa act ctc ttc tcc att gtc gag tgg gcc agg agt agt atc ttc ttc 960
 Gln Thr Leu Phe Ser Ile Val Glu Trp Ala Arg Ser Ser Ile Phe Phe
 305 310 315 320
 aga gaa ctt aag gtt gat gac caa atg aag ctg ctt cag aac tgc tgg 1008
 Arg Glu Leu Lys Val Asp Asp Gln Met Lys Leu Leu Gln Asn Cys Trp
 325 330 335
 agt gag ctc tta atc ctc gac cac att tac cga caa gtg gta cat gga 1056
 Ser Glu Leu Leu Ile Leu Asp His Ile Tyr Arg Gln Val Val His Gly
 340 345 350
 aag gaa gga tcc atc ttc ctg gtt act ggg caa caa gtg gac tat tcc 1104
 Lys Glu Gly Ser Ile Phe Leu Val Thr Gly Gln Gln Val Asp Tyr Ser
 355 360 365
 ata ata gca tca caa gcc gga gcc acc ctc aac aac ctc atg agt cat 1152
 Ile Ile Ala Ser Gln Ala Gly Ala Thr Leu Asn Asn Leu Met Ser His
 370 375 380
 gca cag gag tta gtg gca aaa ctt cgt tct ctc cag ttt gat caa cga 1200
 Ala Gln Glu Leu Val Ala Lys Leu Arg Ser Leu Gln Phe Asp Gln Arg
 385 390 395 400
 gag ttc gta tgt ctg aaa ttc ttg gtg ctc ttt agt tta gat gtc aaa 1248
 Glu Phe Val Cys Leu Lys Phe Leu Val Leu Phe Ser Leu Asp Val Lys
 405 410 415
 aac ctt gaa aac ttc cag ctg gta gaa ggt gtc cag gaa caa gtc aat 1296
 Asn Leu Glu Asn Phe Gln Leu Val Glu Gly Val Gln Glu Gln Val Asn
 420 425 430
 gcc gcc ctg ctg gac tac aca atg tgt aac tac cag cag cag aca gag 1344
 Ala Ala Leu Leu Asp Tyr Thr Met Cys Asn Tyr Pro Gln Gln Thr Glu
 435 440 445
 aaa ttt gga cag cta ctt ctt cga cta ccc gaa atc cgg gcc atc agt 1392
 Lys Phe Gly Gln Leu Leu Leu Arg Leu Pro Glu Ile Arg Ala Ile Ser
 450 455 460
 atg cag gct gaa gaa tac ctc tac tac aag cac ctg aat ggg gat gtg 1440
 Met Gln Ala Glu Glu Tyr Leu Tyr Tyr Lys His Leu Asn Gly Asp Val
 465 470 475 480
 ccc tat aat aac ctt ctc att gaa atg ttg cat gcc aaa aga gca taa 1488
 Pro Tyr Asn Asn Leu Leu Ile Glu Met Leu His Ala Lys Arg Ala
 485 490 495

【0077】

<:210>: 11
 <:211>: 183
 <:212>: DNA
 <:213>: Fugu rubripes
 <:400>: 11
 tgtgtgtgtgt gtggtgacaa agcctggggg tataactaca acgctctcac ctgcgaggga 60
 tgcaaggttt tcttcggcg cagcgtgact aaaaaagcgg tatacactg caagagcgcc 120
 ggcagctgcg agatggacat gtacatgagg aggaagtgcc aagactgcgg gctgaggaa 180
 tgc 183

【0078】

<:210>: 12

<:211>: 644
 <:212>: DNA
 <:213>: Homo sapiens
 <:400>: 12
 gaattccggc atgcctttac ttcagtggat ttteggcctc agcctgcaag ccaagtgttc 60
 acagtgagaa aagcaagaga ataagetaat actcctgtcc tgaaaaagge agcggctcct 120
 tggtaaagct actccttgat cgtacctttg caccggattg ttcaaagtgg accccagggg 180
 agaagtcgga gcaaagaact taccaccaag cagtccaaga ggcccagaag caaacctgga 240
 ggtgagaccc aaagaagct ggaaccatgc tgactttgta cactgtgagg acacagagtc 300
 tgttctgga aagcccagtg tcaacgcaga tgaggaagtc ggaggtcccc aaatctgccg 360
 tgtatgtggg gacaaggcca ctggtatca cttcaatgic atgacatgtg aaggatgcaa 420
 gggtcttttc aggagggcca tgaaacgcaa cggccggctg aggtgcccc tccggaaggg 480
 cgcctgcgag atcaccggga agaccggcg acagtcccag gcctgccgcc tgcgcaagtg 540
 cctggagagc ggcatgaaga aggagatgat catgtccgac gaggcctgg aggagaggcg 600
 ggccttgatc aagcgaaga aaagtgaacg gacagccgga attc 644

【0079】

<:210>: 13
 <:211>: 183
 <:212>: DNA
 <:213>: Fugu rubripes
 <:400>: 13
 tgtcctgtct gtggggacag ggtgtcaggg tatcactacg ggtgctcac ctgtgaaagc 60
 tgcaagggtc tcttcaagcg ttcagtgcag aataacaagg attacacctg tgcagaacaa 120
 cagagctgcc ccatgaacct ttcacagagg aaacgttgcc ctttctgccg cttccaaaag 180
 tgc 183

【0080】

<:210>: 14
 <:211>: 3243
 <:212>: DNA
 <:213>: Homo sapiens
 <:220>:
 <:221>: CDS
 <:222>: (344)..(1765)
 <:400>: 14
 gcegettagt gctacatct gacttgact gaaatatagg tgagagacaa gattgtctca 60
 tatccgggga aatcataacc tatgactagg acgggaagag gaagcactgc ctttacttca 120
 gtgggaatct cggctcagc ctgcaagcca agtgttcaca gtgagaaaag caagagaata 180
 agctaatact cctgtcctga aaaaggcagc ggtccttggt taaagctact ccttgatcga 240
 tcctttgcac cggattgttc aaagtggacc ccaggggaga agtcggagca aagaacttac 300
 caccaagcag tgetggcagc ccctgagge caaggacagc agc atg aca gtc acc 355
 Met Thr Val Thr
 1
 agg act cac cac ttc aag gag ggg tcc etc aga gca cct gcc ata ccc 403
 Arg Thr His His Phe Lys Glu Gly Ser Leu Arg Ala Pro Ala Ile Pro
 5 10 15 20
 ctg cac agt gct gcg gct gag ttg gct tca aac cat cca aga ggc cca 451
 Leu His Ser Ala Ala Ala Glu Leu Ala Ser Asn His Pro Arg Gly Pro
 25 30 35
 gaa gca aac ctg gag gtg aga ccc aaa gaa agc tgg aac cat gct gac 499
 Glu Ala Asn Leu Glu Val Arg Pro Lys Glu Ser Trp Asn His Ala Asp

40	45	50	
t t t g t a c a c t g t g a g g a c a c a g a g t e t g t t c c t g g a a a g c c c a g t g t c	547		
P h e V a l H i s C y s G l u A s p T h r G l u S e r V a l P r o G l y L y s P r o S e r V a l			
55	60	65	
a a c g c a g a t g a g g a a g t c g g a g g t c c c c a a a t c t g c c g t g t a t g t g g g	595		
A s n A l a A s p G l u G l u V a l G l y G l y P r o G l n I l e C y s A r g V a l C y s G l y			
70	75	80	
g a c a a g c c c a c t g g c t a t c a c t t c a a t g t c a t g a c a t g t g a a g g a t g c	643		
A s p L y s A l a T h r G l y T y r H i s P h e A s n V a l M e t T h r C y s G l u G l y C y s			
85	90	95	100
a a g g g c t t t t t c a g g a g g c c c a t g a a a c g c a a c g c c c g g c t g a g g t g c	691		
L y s G l y P h e P h e A r g A r g A l a M e t L y s A r g A s n A l a A r g L e u A r g C y s			
105	110	115	
c c c t t c c g g a a g g g c g c c t g c g a g a t c a c c c g g a a g a c c c g g c g a c a g	739		
P r o P h e A r g L y s G l y A l a C y s G l u I l e T h r A r g L y s T h r A r g A r g G l n			
120	125	130	
t g c c a g c c c t g c c g c c t g c c g c a a g t g c c t g g a g a g c g g c a t g a a g a a g	787		
C y s G l n A l a C y s A r g L e u A r g L y s C y s L e u G l u S e r G l y M e t L y s L y s			
135	140	145	
g a g a t g a t c a t g t c c g a c g a g g c c g t g g a g g a g a g g c g g c c c t t g a t c	835		
G l u M e t I l e M e t S e r A s p G l u A l a V a l G l u G l u A r g A r g A l a L e u I l e			
150	155	160	
a a g c g g a a g a a a a g t g a a c g g a c a g g g a c t c a g c c a c t g g a g t g c a g	883		
L y s A r g L y s L y s S e r G l u A r g T h r G l y T h r G l n P r o L e u G l y V a l G l n			
165	170	175	180
g g g c t g a c a g a g g a g c a g c g g a t g a t g a t c a g g g a g c t g a t g a c g e t	931		
G l y L e u T h r G l u G l u G l n A r g M e t M e t I l e A r g G l u L e u M e t A s p A l a			
185	190	195	
c a g a t g a a a a c c t t t g a c a c t a c c t t c t c c a t t t c a a g a a t t t c c g g	979		
G l n M e t L y s T h r P h e A s p T h r T h r P h e S e r H i s P h e L y s A s n P h e A r g			
200	205	210	
c t g c c a g g g g t g c t t a g c a g t g g c t g c g a g t t g c c a g a g t e t c t g c a g	1027		
L e u P r o G l y V a l L e u S e r S e r G l y C y s G l u L e u P r o G l u S e r L e u G l n			
215	220	225	
g c c c c a t c g a g g a a g a a g c t g c c a a g t g g a g c a g g t c c g g a a a g a t	1075		
A l a P r o S e r A r g G l u G l u A l a A l a L y s T r p S e r G l n V a l A r g L y s A s p			
230	235	240	
c t g t g c t e t t t g a a g g t c t e t c t g c a g c t g c g g g a g g a t g g c a g t	1123		
L e u C y s S e r L e u L y s V a l S e r L e u G l n L e u A r g G l y G l u A s p G l y S e r			
245	250	255	260
g t c t g g a a c t a c a a a c c c c a g c c g a c a g t g g c g g g a a a g a g a t c t t c	1171		
V a l T r p A s n T y r L y s P r o P r o A l a A s p S e r G l y G l y L y s G l u I l e P h e			
265	270	275	
t c c c t g c t g c c c c a c a t g g e t g a c a t g t c a a c t a c a t g t t c a a a g g c	1219		
S e r L e u L e u P r o H i s M e t A l a A s p M e t S e r T h r T y r M e t P h e L y s G l y			
280	285	290	
a t c a t c a g c t t t g c c a a a g t c a t c c c t a c t t c a g g g a c t t g c c c a t c	1267		
I l e I l e S e r P h e A l a L y s V a l I l e S e r T y r P h e A r g A s p L e u P r o I l e			
295	300	305	

gag gac cag atc tcc ctg ctg aag ggg gcc get ttc gag ctg tgt caa 1315
 Glu Asp Gln Ile Ser Leu Leu Lys Gly Ala Ala Phe Glu Leu Cys Gln
 310 315 320
 ctg aga ttc aac aca gtg ttc aac gcg gag act gga acc tgg gag tgt 1363
 Leu Arg Phe Asn Thr Val Phe Asn Ala Glu Thr Gly Thr Trp Glu Cys
 325 330 335 340
 ggc cgg ctg tcc tac tgc ttg gaa gac act sca ggt ggc ttc cag caa 1411
 Gly Arg Leu Ser Tyr Cys Leu Glu Asp Thr Ala Gly Gly Phe Gln Gln
 345 350 355
 ctt cta ctg gag ccc atg ctg aaa ttc cac tac atg ctg aag aag ctg 1459
 Leu Leu Leu Glu Pro Met Leu Lys Phe His Tyr Met Leu Lys Lys Leu
 360 365 370
 cag ctg cat gag gag gag tat gtg ctg atg cag gcc atc tcc ctc ttc 1507
 Gln Leu His Glu Glu Glu Tyr Val Leu Met Gln Ala Ile Ser Leu Phe
 375 380 385
 tcc cca gac cgc cca ggt gtg ctg cag cac cgc gtg gtg gac cag ctg 1555
 Ser Pro Asp Arg Pro Gly Val Leu Gln His Arg Val Val Asp Gln Leu
 390 395 400
 cag gag caa ttc gcc att act ctg aag tcc tac att gaa tgc aat cgg 1603
 Gln Glu Gln Phe Ala Ile Thr Leu Lys Ser Tyr Ile Glu Cys Asn Arg
 405 410 415 420
 ccc cag cct get cat agg ttc ttg ttc ctg aag atc atg get atg ctc 1651
 Pro Gln Pro Ala His Arg Phe Leu Phe Leu Lys Ile Met Ala Met Leu
 425 430 435
 acc gag ctc cgc agc atc aat get cag cac acc cag cgg ctg ctg cgc 1699
 Thr Glu Leu Arg Ser Ile Asn Ala Gln His Thr Gln Arg Leu Leu Arg
 440 445 450
 atc cag gac ata cac ccc ttt get acg ccc ctc atg cag gag ttg ttc 1747
 Ile Gln Asp Ile His Pro Phe Ala Thr Pro Leu Met Gln Glu Leu Phe
 455 460 465
 ggc atc aca ggt agc tga gcgctgccc ttgggtgaca cctccgagag 1795
 Gly Ile Thr Gly Ser
 470
 gcagccagac ccagagccct ctgagccgcc actcccgggc caagacagat ggacactgcc 1855
 aagagccgac aatgcccctg ttgctgtct ccttagggaa ttcctctat gacagctggc 1915
 tagcattcct caggaaggac atgggtgccc cccaccccca gtccagtctg tagggagtga 1975
 agccacagac tcttacgtgg agagtgcact gacctgtagg tcaggaccat cagagaggca 2035
 aggttgccct ttccttttaa aaggccctgt ggtctgggga gaaatccctc agatccact 2095
 aaagtgtcaa ggtgtggaag ggaccaagcg accaaggata ggccatctgg ggtctatgcc 2155
 cacataccca cgtttgttcg ctctctgagt ctttctattg ctacctctaa tagtctgtc 2215

 tcccacttcc cactcgttcc cctctcttcc cagctgctt tgtggctcc aggcctgtac 2275
 tcacggcgag gtgcctgagt atctgtgga gtctctaga gagatgagaa gccaggagcc 2335
 ctgcacaaa tctcagaagc ttggcatgac ctcattccgg ccacatcatt ctgtgtctct 2395
 gcacccattt gaacacatta ttaagcaccg ataatagta gcctgtctg gggtatacag 2455
 cattgactca gatatagac ctgagctcac agagtttata gttaaaaaa caaacagaaa 2515
 cacaacaat ttgatcaaa aggagaaatg ataagtaca aaagcagcac aaggaatttc 2575
 cctgtgtgga tctgagctg tgatggcggg cactgggtac ccaagtgaag gtcccgagg 2635
 acatgagct gttaggagca gggcacaaac tgcagctgtg agtgcgtgtg tctgatttgg 2695
 tctaggtagg tctgtttgcc acttgatggg gcctgggttt gtctctgggg ctggaatget 2755

gggtatgctt tgtgacaagg ctacgtgac aatcagttaa acacaccgga gaagaaccaa 2815
 ttacatgcac cttatatttc tgtgtacaca tctattctca aagctaaagg gtagaaagt 2875
 gctgccttg tttatagcca cttgtgagta aaaattttt tgcattttca caaattatac 2935
 tttatataag gcattccaca cctaagaact agttttggga aatgtagccc tgggtttaat 2995
 gtcaaatcaa gcaaaaagga attaataat gtacttttgg ctgaggggt aaactttttt 3055
 ggctttttt tggggaaaat aatgtggggg tgtggaaata gaaacatacg caagcataca 3115
 tatttttact acttatttta ttattatcct gtataaatct gaagactccg gcgtaagaac 3175
 ataaaaatga attattttaac ttgcttact tataaaatga ttgttctgta taaaagttaa 3235
 aaaaaaaa 3243

【0081】

<:210>: 15
 <:211>: 3057
 <:212>: DNA
 <:213>: Homo sapiens
 <:220>:
 <:221>: CDS
 <:222>: (206)..(1579)
 <:400>: 15
 catatccggg gaaatcataa cctatgacta ggaagggaag aggaagcaact gcctttactt 60
 cagtgggaat ctgagctca gcctgcaagc caagtgttca cagtgaagaa agcaagagaa 120
 taagctaata ctctgtcct gaaaaagca gcgctcctt ggtaaageta ctcttgatc 180

 gatcctttgc accggattgt tcaaa gtg gac ccc agg gga gaa gtc gga gca 232
 Val Asp Pro Arg Gly Glu Val Gly Ala
 1 5

 aag aac tta cca cca agc agt cca aga ggc cca gaa gca aac ctg gag 280
 Lys Asn Leu Pro Pro Ser Ser Pro Arg Gly Pro Glu Ala Asn Leu Glu
 10 15 20 25
 gtg aga ccc aaa gaa agc tgg aac cat gct gac ttt gta cac tgt gag 328
 Val Arg Pro Lys Glu Ser Trp Asn His Ala Asp Phe Val His Cys Glu
 30 35 40
 gac aca gag tct gtt cct gga aag ccc agt gtc aac gca gat gag gaa 376
 Asp Thr Glu Ser Val Pro Gly Lys Pro Ser Val Asn Ala Asp Glu Glu
 45 50 55
 gtc gga ggt ccc caa atc tgc cgt gta tgt ggg gac aag gcc act ggc 424
 Val Gly Gly Pro Gln Ile Cys Arg Val Cys Gly Asp Lys Ala Thr Gly
 60 65 70
 tat cac ttc aat gtc atg aca tgt gaa gga tgc aag ggc ttt ttc agg 472
 Tyr His Phe Asn Val Met Thr Cys Glu Gly Cys Lys Gly Phe Phe Arg
 75 80 85
 agg gcc atg aaa cgc aac gcc cgg ctg agg tgc ccc ttc cgg aag ggc 520
 Arg Ala Met Lys Arg Asn Ala Arg Leu Arg Cys Pro Phe Arg Lys Gly
 90 95 100 105
 gcc tgc gag atc acc cgg aag acc cgg cga cag tgc cag gcc tgc cgc 568
 Ala Cys Glu Ile Thr Arg Lys Thr Arg Arg Gln Cys Gln Ala Cys Arg
 110 115 120
 ctg cgc aag tgc ctg gag agc gcc atg aag aag gag atg atc atg tcc 616
 Leu Arg Lys Cys Leu Glu Ser Gly Met Lys Lys Glu Met Ile Met Ser
 125 130 135

gac gag gcc gtg gag gag agg cgg gcc ttg atc aag cgg aag aaa agt	664
Asp Glu Ala Val Glu Glu Arg Arg Ala Leu Ile Lys Arg Lys Lys Ser	
140 145 150	
gaa cgg aca ggg act cag cca ctg gga gtg cag ggg ctg aca gag gag	712
Glu Arg Thr Gly Thr Gln Pro Leu Gly Val Gln Gly Leu Thr Glu Glu	
155 160 165	
cag cgg atg atg atc agg gag ctg atg gac gct cag atg aaa acc ttt	760
Gln Arg Met Met Ile Arg Glu Leu Met Asp Ala Gln Met Lys Thr Phe	
170 175 180 185	
gac act acc ttc tcc cat ttc aag aat ttc cgg ctg cca ggg gtg ctt	808
Asp Thr Thr Phe Ser His Phe Lys Asn Phe Arg Leu Pro Gly Val Leu	
190 195 200	
agc agt ggc tgc gag ttg cca gag tct ctg cag gcc cca tgc agg gaa	856
Ser Ser Gly Cys Glu Leu Pro Glu Ser Leu Gln Ala Pro Ser Arg Glu	
205 210 215	
gaa gct gcc aag tgg agc cag gtc cgg aaa gat ctg tgc tct ttg aag	904
Glu Ala Ala Lys Trp Ser Gln Val Arg Lys Asp Leu Cys Ser Leu Lys	
220 225 230	
gtc tct ctg cag ctg cgg ggg gag gat ggc agt gtc tgg aac tac aaa	952
Val Ser Leu Gln Leu Arg Gly Glu Asp Gly Ser Val Trp Asn Tyr Lys	
235 240 245	
ccc cca gcc gac agt ggc ggg aaa gag atc ttc tcc ctg ctg ccc cac	1000
Pro Pro Ala Asp Ser Gly Gly Lys Glu Ile Phe Ser Leu Leu Pro His	
250 255 260 265	
atg gct gac atg tca acc tac atg ttc aaa ggc atc atc agc ttt gcc	1048
Met Ala Asp Met Ser Thr Tyr Met Phe Lys Gly Ile Ile Ser Phe Ala	
270 275 280	
aaa gtc atc tcc tac ttc agg gac ttg ccc atc gag gac cag atc tcc	1096
Lys Val Ile Ser Tyr Phe Arg Asp Leu Pro Ile Glu Asp Gln Ile Ser	
285 290 295	
ctg ctg aag ggg gcc gct ttc gag ctg tgt caa ctg aga ttc aac aca	1144
Leu Leu Lys Gly Ala Ala Phe Glu Leu Cys Gln Leu Arg Phe Asn Thr	
300 305 310	
gtg ttc aac gcg gag act gga acc tgg gag tgt ggc cgg ctg tcc tac	1192
Val Phe Asn Ala Glu Thr Gly Thr Trp Glu Cys Gly Arg Leu Ser Tyr	
315 320 325	
tgc ttg gaa gac act gca ggt ggc ttc cag caa ctt cta ctg gag ccc	1240
Cys Leu Glu Asp Thr Ala Gly Gly Phe Gln Gln Leu Leu Leu Glu Pro	
330 335 340 345	
atg ctg aaa ttc cac tac atg ctg aag aag ctg cag ctg cat gag gag	1288
Met Leu Lys Phe His Tyr Met Leu Lys Lys Leu Gln Leu His Glu Glu	
350 355 360	
gag tat gtg ctg atg cag gcc atc tcc ctc ttc tcc cca gac cgc cca	1336
Glu Tyr Val Leu Met Gln Ala Ile Ser Leu Phe Ser Pro Asp Arg Pro	
365 370 375	
ggc gtg ctg cag cac cgc gtg gtg gac cag ctg cag gag caa ttc gcc	1384
Gly Val Leu Gln His Arg Val Val Asp Gln Leu Gln Glu Gln Phe Ala	
380 385 390	
att act ctg aag tcc tac att gaa tgc aat cgg ccc cag cct gct cat	1432
Ile Thr Leu Lys Ser Tyr Ile Glu Cys Asn Arg Pro Gln Pro Ala His	

```

395          400          405
agg ttc ttg ttc ctg aag atc atg gct atg etc acc gag etc cgc agc 1480
Arg Phe Leu Phe Leu Lys Ile Met Ala Met Leu Thr Glu Leu Arg Ser
410          415          420          425
atc aat gct cag cac acc cag cgg ctg ctg cgc atc cag gac ata cac 1528
Ile Asn Ala Gln His Thr Gln Arg Leu Leu Arg Ile Gln Asp Ile His
          430          435          440
ccc ttt gct acg ccc etc atg cag gag ttg ttc ggc atc aca ggt agc 1576
Pro Phe Ala Thr Pro Leu Met Gln Glu Leu Phe Gly Ile Thr Gly Ser
          445          450          455
tgagcggctg cccttgggtg acacctccga gaggcagcca gaccagagc cctctgagcc 1636
gccactcccg ggccaagaca gatggacaet gccaaagacc gacaatgccc tgettgccctg 1696

tctccctagg gaattcctgc tatcacagct ggcctagcatt cctcaggaag gacatgggtg 1756
ccccccacc ccagttcagt ctgtaggag tgaagccaca gactcttaag tggagagtgc 1816
actgacctgt aggtcaggac catcagagag gcaagggttc cctttccttt taaaaggccc 1876
tgtggtctgg ggagaaatcc ctcagatccc actaaagtgt caaggtgtgg aagggaacca 1936
gcgaccaagg ataggccatc tggggtctat gccacatac ccacgtttgt tgettctctg 1996

agtcttttca ttgetacetc taatagctct gtctccact tcccactctt tcccctctc 2056
ttccagctg ctttgtgggc tccagcctg tactcatcgg caggtgcctg agtatctgtg 2116
ggagtctct agagagatga gaagccagga ggcctgcacc aaatgtcaga agcttgccat 2176
gacctcattc cgccacatc attctgtgtc tctgcatcca ttgaaacaa ttattaagca 2236
ccgataatag gtagectgct gtgggtata cagcattgac tcagatatag atcctgagct 2296
cacagagttt atagttaaaa aaacaaacag aaacacaaac aatttgatc aaaaggagaa 2356
atgataagtg acaaaagcag cacaaggaat ttcctgtgtg gcatgctgag ctgtgatggc 2416
ggcactggg tacccaagtg aaggttccc aggacatgag tctgtaggag caaggccaca 2476
aactgcagct gtgagtgcgt gtgtgtgatt tgggtaggt aggtctgttt gccacttgat 2536
ggggcctggg ttgttctctg ggctggaat gctgggtatg ctttgtgaca aggettaect 2596
gacaatcagt taaacacacc ggagaagaac catctacatg cactttatat ttctgtgtac 2656
acatctattc tcaaaagtaa aggtatgaa agtgcctgcc ttgtttatag ccacttgtga 2716
gtaaaaaatt ttttgcattt tcacaaatta tactttatat aaggcattec acacctaaag 2776
actagttttg ggaaatgtag cctgggtttt aatgtcaaat caaggcaaaa ggaattaaat 2836
aatgtacttt tggettagagg ggtaaacttt ttggccttt ttctggggaa aataatgtgg 2896
gggtgtggaa atagaaacat acgcaagcat acatattttt actacttatt ttattattat 2956
cctgtataaa tctgaagact ccgctgaag aacataaaaa tgaattattt aacttggett 3016
acttataaaa tgattgttct gtataaaagt taaaaaaaaa a 3057

```

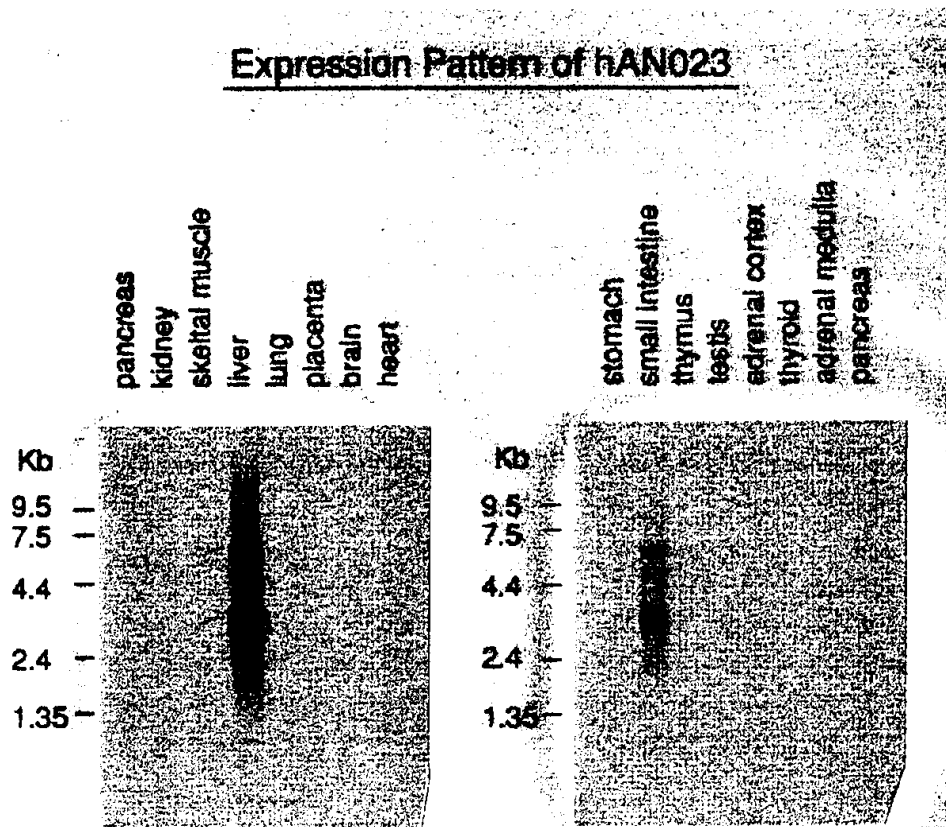
【0082】

【図面の簡単な説明】

【図1】ノーザンブロッティングにより分析した配列番

号3記載の核内レセプターの種々組織でのmRNA発現状態を示す図である。

【図1】



フロントページの続き

(51)Int. Cl.³

識別記号

F I

C 1 2 Q 1/68

C 1 2 Q 1/68

A

G 0 1 N 33/53

G 0 1 N 33/53

D

33/566

33/566

/(C 1 2 N 15/09

Z N A

C 1 2 R 1:91)

(C 1 2 N 1/21

C 1 2 R 1:19)

(C 1 2 P 21/02

C 1 2 R 1:19)